

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA**

DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



**“EFICACIA ANALGÉSICA EN COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA
USANDO COMBINACION DE PARACETAMOL MAS DICLOFENACO VS
PARACETAMOL MAS CLONIXINATO DE LISINA EN EL HOSPITAL
GENERAL DE ATIZAPAN DURANTE EL PERIODO ENERO A DICIEMBRE
DEL 2013”**

**HOSPITAL GENERAL DE ATIZAPAN
“SALVADOR GONZÁLEZ HERREJÓN”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD
EN ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA:

M. C. ALEJANDRA SOLANO MÉNDEZ

DIRECTOR:

ESP. EN ANEST. ROSA MARIA VILLEGAS GÓMEZ

ASESOR:

ALGOLOGO SERGIO CANTERO GONZÁLEZ

REVISORES:

ESP. EN ANEST. EVA MARIA GARCIA CIFUENTES

ESP. EN ANEST. JUAN PABLO GOMEZ ROJAS

ESP. EN ANEST. MIGUEL ANGEL GARCIA CRUZ

TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2014.

**EFICACIA ANALGÉSICA EN
COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA
USANDO COMBINACIÓN DE
PARACETAMOL-DICLOFENACO VS
PARACETAMOL-CLONIXINATO DE
LISINA EN EL HOSPITAL GENERAL DE
ATIZAPÁN DURANTE EL PERIODO
ENERO A DICIEMBRE DEL 2013**

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia analgésica posoperatoria al comparar la combinación de Paracetamol-Diclofenaco vs Paracetamol-Clonixinato de lisina, en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica.

Diseño: Ensayo clínico controlado, prospectivo, transversal, descriptivo y comparativo.

Procedimientos: Se estudiaron un total de 90 pacientes, sometidos a colecistectomía laparoscópica manejados con anestesia general balanceada, y a los cuales se les administró un régimen de analgesia postquirúrgica, se dividieron en 3 grupos, al grupo 1 se administró Paracetamol 1g IV más Diclofenaco 75mg IV, al grupo 2 se administró Paracetamol 1gr IV más Clonixinato de Lisina 200mg IV, al grupo 3 (control) se administró Ketorolaco 30mg IV más Tramadol a 1mg/kg, se indicó el mismo esquema analgésico respectivamente a cada grupo con horario y seguimiento de 24 h, evaluando la calidad analgésica mediante los índices de dolor con la escala EVA, se valoró el estado hemodinámico mediante el registro signos vitales (TA, FC, FR), se determinó la presencia de efectos adversos de los fármacos utilizados y se estimó el uso de dosis de rescate con Tramadol.

Resultados: En todos los rangos de tiempo postoperatorio hay disminución en la escala de dolor, con diferencia estadística a favor del grupo 2 al presentar los menores índices de dolor respecto al grupo 1, el uso de dosis de rescate fue del 33% (Grupo2) y 43% (Grupo1), la presencia de efectos adversos fue del 23% en el grupo 1, 26% en el grupo 2 y 27% para el grupo 3.

Conclusiones: El estudio realizado permite conocer, que el uso de Paracetamol más Clonixinato de Lisina en el manejo de dolor postoperatorio de colecistectomía laparoscópica, resultó más eficaz, por presentar mejor calidad analgésica y menos requerimiento de dosis de rescate al compararlo con Paracetamol más Diclofenaco. La estabilidad hemodinámica es similar en ambos grupos. La combinación de Paracetamol más Diclofenaco presenta menor porcentaje de efectos adversos.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the postoperative analgesic efficacy by comparing the combination of paracetamol-diclofenac vs paracetamol-clonixinate lysine in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy.

Design: Controlled, prospective, cross-sectional, descriptive, comparative clinical trial.

Methods: A total of 90 patients undergoing laparoscopic cholecystectomy managed with balanced general anesthesia, and which were given a regimen of postoperative analgesia were studied were divided into 3 groups, group 1 was administered IV over 1g Paracetamol Diclofenac 75mg IV , group 2 Paracetamol 1g IV over Clonixinate Lysine 200mg IV was administered to group 3 (control) was administered IV ketorolac 30mg Tramadol over 1mg / kg, respectively outline the same analgesic indicated for each group and followed for 24 hours h, by evaluating the analgesic quality indices with the VAS pain scale, hemodynamic status was assessed by recording vital signs (BP, HR, RR), the presence of adverse effects of drugs used was determined and was estimated using rescue doses of tramadol.

Results: In all ranges of time there is a decrease in postoperative pain score, statistically in favor of group 2 presenting the lowest levels of pain compared to group 1, unlike the use of rescue doses was 33% (Group 2) and 43% (group 1), the presence of adverse effects was 23% in group 1, 26% in group 2 and 27% for group 3.

Conclusions: The study allows us to know that the use of Paracetamol more Clonixinate Lysine in the management of postoperative pain in laparoscopic cholecystectomy was more efficacy, have better quality and less analgesic rescue dose requirement when compared to more Diclofenac Paracetamol. Hemodynamic stability is similar in both groups. The combination of Paracetamol Diclofenac has more lower percentage of adverse effects.

ÍNDICE

I Marco teórico...	1
I.1 Dolor	1
I.1.1 Dolor: sexto sentido	1
I.1.2 Procesamiento neural del dolor	1
I.2 Fisiopatología del dolor abdominal postoperatorio	2
I.3 Evaluación del dolor	3
I.4 Analgesia postoperatoria	4
I.5 Analgesia multimodal	4
I.6 Predictores de dolor postoperatorio	5
I.7 Manejo del dolor postoperatorio	5
I.8 Analgesia postoperatoria en colecistectomía laparoscópica. Evidencia clínica....	5
I.9 Antiinflamatorios no esteroideos	6
I.9.1 Mecanismo de acción	6
I.9.2 Clasificación de los AINE.....	8
I.9.3 Eficacia analgésica de los AINE..	9
I.9.4 Efectos adversos de los AINE.	11
I.10 Diclofenaco	12
I.11 Clonixinato de lisina	13
I.12 Paracetamol	14
II Planteamiento del problema.....	17
III Justificación.....	18
IV Hipótesis.....	19
V Objetivos.....	20
V.1 Objetivo general.....	20

V.2 Objetivos específicos.....	20
VI Metodología.....	21
VI.1 Diseño del estudio	21
VI.2 Operacionalización de variables	21
VI.2.1 Variables independientes	21
VI.2.2 Variables dependientes.....	21
VI.3 Universo de trabajo y muestra	23
VI.3.1 Criterios de inclusión.....	23
VI.3.2 Criterios de exclusión.....	23
VI.3.3 Criterios de eliminación.....	23
VI.4 Instrumento de investigación	24
VI.5 Desarrollo del proyecto.....	24
VI.6 Límite de espacio y tiempo	25
VI.7 Diseño de análisis	25
VII Implicaciones éticas.....	27
VIII Organización	28
IX Resultados	29
X Discusión y análisis	31
XI Conclusiones	33
XII Recomendaciones	34
XIII Bibliografía.....	35
XIV Anexos.....	37
XIV.1 Anexo 1 (Hoja de recolección de datos)	38
XIV.2 Anexo 2(Tablas de resultados)	39
XIV.3 Anexo 3 (Gráficas de resultados)	43

XIV.4 Anexo 4 (Consentimiento informado)	52
--	----

I MARCO TEÓRICO

I.1 DOLOR

La Asociación Internacional para el estudio del dolor, lo define como «una sensación desagradable y una experiencia emocional en respuesta a una alteración de los tejidos real o potencial, o descrita en estos términos». Existen diversos factores cuya complejidad supera la de los fenómenos puramente biológicos, ya que dependen del estado afectivo o emocional y de la motivación del enfermo, que perturban el estudio del dolor. Estos factores, que pertenecen a la esfera psicológica y a las funciones cognitivas, contribuyen en gran medida a la dificultad para cuantificar el dolor. (1)

I.1.1 Dolor: Sexto sentido

El tacto es consecuencia de la excitación y transmisión de los receptores mecánicos no nocivos; puede ser suave o fuerte, pero no nocivo, a menos que, a una presión muy fuerte o condicionado por la facilitación periférica o central de sustancias, se exciten neuronas que antes no habrían sido capaces de responder a estímulos normales, pero ahora, bajo el efecto de esas sustancias “facilitadoras”, los receptores no nocivos y los nociceptores responden generando impulsos que se interpretan como dolorosos. En este punto aparece el sexto sentido, que mantiene la integridad física y emocional del individuo al resguardo de acciones dañinas, efectivas o aun sólo amenazadoras. (2)

I.1.2 Procesamiento neural del dolor

Pueden identificarse varios pasos en el procesamiento neural de las señales nocivas que conducen a la aparición de dolor. (3)

La transducción, es el proceso por el que los estímulos nocivos se convierten en señales eléctricas en los nociceptores. A diferencia de otros receptores sensitivos, los nociceptores no están especializados desde el punto de vista estructural, sino que existen como terminaciones nerviosas libres. Los nociceptores responden fácilmente a diferentes modalidades nocivas, pero no a estímulos inocuos. El dolor producido puede deberse a la activación de los nociceptores periféricos por los neurotransmisores liberados, además de por descensos en el umbral de respuesta de la fibra nociceptiva y los nociceptores circundantes (sensibilización nociceptora). Además, después de producirse la lesión tisular se reclutan los nociceptores «durmientes» o «silentes», habitualmente inactivos, y entonces pueden responder a diversos tipos de estímulos. (3)

La transmisión, es la segunda fase del procesamiento de señales nocivas. La información desde la periferia se transmite a la médula espinal, luego al tálamo y, por último, a la corteza. La información nociva se transmite a través de dos tipos diferentes de neuronas nociceptivas aferentes primarias, las fibras C y las fibras Aδ. (3)

La modulación, es el tercer aspecto críticamente importante, representa cambios que se producen en el sistema nervioso en respuesta a estímulos nocivos, y permite que las señales nocivas recibidas en el asta posterior de la médula espinal sean inhibidas

selectivamente, de forma que se modifica la transmisión de la señal a los centros superiores. Un sistema de modulación endógena del dolor, que consiste en neuronas intermedias bien definidas en las capas superficiales de la médula espinal y fascículos neurales descendentes, puede inhibir la transmisión de la señal de dolor. Los opioides endógenos y exógenos, pueden actuar a nivel presináptico del nociceptor aferente primario y a nivel postsináptico (neurona de segundo orden) a través del receptor opioide μ , produciendo analgesia. (3)

La neuroplasticidad, se considera, como la capacidad que tiene el tejido neuronal de reorganizar, asimilar y modificar los mecanismos biológicos, bioquímicos y fisiológicos, implicados en la comunicación intercelular, para adaptarse a los estímulos recibidos. Esta característica implica modificaciones del tejido neural correspondiente, que incluye, entre muchos otros, la regeneración axonal, la colateralización, la neurogénesis, la sinaptogénesis y la reorganización funcional. Estos procesos se fundamentan en las señales generadas por el mismo tejido nervioso que los facilita o inhibe, en presencia de neurotransmisores como el N-metil-D-aspartato (NMDA), el ácido gama-amino butírico (GABA), la acetilcolina o la serotonina, entre otros más, los cuales promueven la potenciación o depresión sináptica a corto o largo plazo. (4)

Cabe resaltar que la plasticidad neural permite cambios de adaptación y/o reorganización, en condiciones normales o patológicas. El primer caso incluye, por ejemplo, procesos de aprendizaje condicionado y no condicionado; en el segundo se destacan eventos adaptativos y mal adaptativos que, en últimas, son los que acompañan la evolución de enfermedades neurológicas establecidas. (4)

I.2 FISIOPATOLOGÍA DEL DOLOR ABDOMINAL POSTOPERATORIO

El dolor posoperatorio abdominal tiene los siguientes componentes:

Dolor somático cutáneo: Se distingue por su calidad y localización. El daño tisular superficial causado por la incisión quirúrgica se describe como “agudo, punzante, quemante, pulsátil”. (5)

Sensibilización de nociceptores: Después de estímulos repetidos, los umbrales de los nociceptores pueden incrementar su frecuencia de descarga y obtener un bajo umbral de estimulación. A este proceso se le conoce como sensibilización, el cual será responsable de la hiperalgesia y la alodinia asociadas con la incisión abdominal. (5)

Dolor somático profundo: Se aprecia en músculos, ligamentos y fascias, y se caracteriza por ser “sordo e incomodo”. Es menos localizado que el dolor cutáneo, pero más circunscrito. Un estímulo intenso o prolongado de las estructuras somáticas profundas pudiera diseminarlo. Como el dolor cutáneo y el visceral, el dolor somático profundo se puede ver asociado con hiperalgesia cutánea, espasmo muscular reflejo e hiperactividad simpática. (5)

Dolor visceral: Diversos estudios clínicos han revelado que los órganos viscerales son relativamente insensibles al corte, la temperatura o el dolor, pero la torsión o la distensión de los mismos son suficientes para generar un estímulo nocivo. Debido a que las vísceras no responden a un estímulo somático, algunos autores sugieren la posibilidad de que no cuenten con nociceptores, por lo que pudiera ser mejor conceptualizar a los nociceptores viscerales como inervación sensorial de la víscera, por lo que estas fibras no se verían activadas hasta que el estímulo adecuado se aplique. (5)

Dolor referido: Aunque existen variables que dependen de cada individuo, habitualmente el patrón de referencia tiene una distribución que es característica de acuerdo con las estructuras estimuladas. El dolor referido usualmente se acompaña de hiperalgesia cutánea profunda, espasmo muscular reflejo e hiperactividad autonómica. (5)

Consecuencias del dolor mal tratado: Existen diferentes respuestas sistémicas a la cirugía, hiperactividad simpática, respuesta neuroendocrina al estrés y cambios inflamatorios e inmunitarios. Esto da como resultado una respuesta multiorgánica, como es el incremento en la frecuencia cardíaca y la presión arterial y disminución de la motilidad gastrointestinal, así como la disminución de la capacidad residual funcional y la capacidad vital. El dolor posoperatorio puede contribuir a la sensibilización central y periférica, desarrollando a su vez síndromes dolorosos crónicos. Si se logra disminuir la respuesta dolorosa quirúrgica se mejoran los resultados perioperatorios, particularmente en aquellos pacientes con una respuesta fisiológica disminuida. (5)

I.3 EVALUACIÓN DEL DOLOR

El dolor es sobre todo un estado emocional, es subjetivo; sólo el propio paciente conoce su dolor y cuánto le duele, y conlleva una serie de consecuencias que justifican lo difícil que resulta determinar con precisión el grado del mismo. Medir el dolor es vital tanto para el diagnóstico de los pacientes con procesos álgicos, como para la valoración de las diferentes técnicas de tratamiento. Así, la medición del dolor es una de las tareas más difíciles con las que se encuentra tanto el clínico como el investigador. (6)

Aunque el dolor puede ser conceptualizado y descrito a partir de distintos parámetros tales como la intensidad, la frecuencia, e incluso la duración, la revisión de la literatura evidencia de forma clara que ha sido el parámetro de la intensidad el que se ha convertido en el principal protagonista. Así, la medición subjetiva simple aborda el dolor desde un concepto unidimensional, como un fenómeno unitario, y por tanto mide tan sólo su intensidad (6).

Escala numérica: es una de las más comúnmente empleadas. El paciente debe asignar al dolor un valor numérico entre dos puntos extremos (0 a 10). La utilización de palabras claves, así como unas instrucciones previas, son necesarias si esperamos que el paciente conceptualice su dolor en términos numéricos. 0 no hay dolor, 1 a 3 dolor leve, 4 a 7 dolor moderado a intenso, 8 a 10 dolor intenso e insoportable. Es útil como instrumento de medida para valorar la respuesta a un tratamiento seleccionado (6, 7, 8).

Fig 1. Escala numérica de evaluación de dolor



Escala visual análoga (EVA): es el método de medición empleado con más frecuencia en muchos centros de evaluación del dolor. Consiste en una regleta en la cual está representada una línea de 10 cm en el anverso y una graduación de 0 a 100 mm en el reverso. Se presenta el anverso al paciente que, con la ayuda de un cursor, indica la intensidad del dolor que siente. El reverso permite al observador cuantificar el dato. Es sensible a los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos. Se correlaciona muy bien con las escalas verbales y numéricas de dolor. Se puede repetir todas las veces que sea preciso y comparar los datos. (7,8, 9)

Fig 2. Escala visual analógica



I.4 ANALGESIA POSTOPERATORIA

La analgesia postoperatoria ideal debe proporcionar el alivio efectivo del dolor y la reducción de los efectos colaterales de los opiáceos, así como la reducción de la respuesta al estrés. El concepto de analgesia multimodal fue introducido para obtener estos resultados, combinando diferentes técnicas analgésicas con diferentes clases de analgésicos para mejorar los resultados postoperatorios. (5)

Se espera que un adecuado manejo del dolor postoperatorio permita mejorar la evolución clínica del paciente como reducción de la morbilidad y disminución de la estancia hospitalaria. Sin embargo, una revisión reciente reportó decepcionantes resultados en cuanto a los beneficios esperados. La explicación de este fracaso es la deficiencia en el diseño de protocolos de manejo analgésico (11).

I.5 ANALGESIA MULTIMODAL

El concepto de multimodal se introdujo hace más de 15 años, con el objetivo de mejorar la analgesia por combinación de analgésicos con efectos aditivos o sinérgicos. Teóricamente, el uso de una combinación de analgésicos con diferente mecanismo farmacológico para el manejo del dolor debería mejorar la seguridad y la eficacia del tratamiento debido a los diferentes mecanismos de acción y el perfil de efectos secundarios individuales. (11)

Un meta-análisis ha demostrado clínicamente, una reducción significativa (20-40%) en la náusea postoperatoria, el vómito y sedación con el uso de analgésicos no opioides. Sin embargo, los efectos beneficiosos de la terapia multimodal con respecto a los efectos adversos y la mejoría analgésica tienen informes menos constantes. Por lo que claramente existe una necesidad de investigaciones clínicas a gran escala de fármacos específicos y efectos secundarios cuando se administran como parte de una terapia analgésica en el

postoperatorio. El riesgo-beneficio para las combinaciones de fármacos analgésicos depende en gran medida del tipo de cirugía. A pesar de la evidencia disponible que muestra los beneficios de técnicas analgésicas multimodales, las encuestas han informado que estas técnicas están infrautilizadas en la práctica clínica. (11)

I.6 PREDICTORES DE DOLOR POSTOPERATORIO

Los predictores de dolor severo evaluado mediante escala visual análoga (EVA) mayor o igual a 8 en la primera hora del posoperatorio que se identificaron en un estudio son: sexo femenino, presencia de dolor preoperatorio, cirugía laparoscópica, cirugía de oído, nariz o boca, cirugía ortopédica, cirugía abdominal, incisión mayor o igual a 10cm, ansiedad preoperatoria. Otro estudio en pacientes para cirugía abdominal demostró predictores preoperatorios de dolor posoperatorio de moderado a severo; fueron: pacientes ASA III, pacientes jóvenes, dolor preoperatorio de moderado a severo, pacientes con dolor crónico, ansiedad preoperatoria, depresión. (10)

I.7 MANEJO DEL DOLOR POSTOPERATORIO

En la actualidad se asume que el dolor es un fenómeno complejo y multifactorial y que, por consiguiente, requiere un tratamiento multimodal. Se ha asumido que las pautas de analgesia multimodal mejoran el alivio del dolor, reducen los requerimientos de opioides y los efectos relacionados con los mismos y, por tanto, mejoran el resultado quirúrgico. (12)

El tratamiento correcto del dolor se considera un derecho fundamental del paciente, así como un indicador de buena práctica clínica y calidad asistencial. La pauta analgésica ideal deberá valorar el riesgo/beneficio y las preferencias del paciente, así como la experiencia previa del facultativo y se enmarcará dentro de un abordaje multimodal de cara a facilitar la recuperación tras la cirugía. (13)

I.8 ANALGESIA POSTOPERATORIA EN COLECISTECTOMIA LAPAROSCÓPICA, EVIDENCIA CLÍNICA

La colecistectomía laparoscópica tiene efectos beneficiosos en comparación a la laparotomía, como un período de hospitalización reducida, costo, y el uso de analgésicos con mejoría de la capacidad pulmonar y tensión arterial de oxígeno. Sin embargo, el grado de dolor en el primero y segundo día después de la cirugía no es diferente a la laparotomía, por lo que se requiere el uso de un manejo analgésico eficaz (14).

En la colecistectomía laparoscópica, el dolor en general es un conglomerado de tres componentes: dolor incisional (dolor somático), dolor visceral (dolor intraabdominal de profundidad), y dolor en el hombro (presumible dolor visceral referido). El dolor después de la colecistectomía laparoscópica conlleva una elevada variabilidad interindividual en la intensidad y duración, así también es impredecible. El dolor es más intenso el día de la cirugía y en el día siguiente y, posteriormente, declina en los siguientes 3-4 días. Sin embargo, el dolor puede ser grave en aproximadamente el 13% de los pacientes a través de la primera semana después de la colecistectomía laparoscópica (11).

Existe una revisión bibliográfica, la cual hace una evaluación crítica del tratamiento postquirúrgico en colecistectomía laparoscópica. En la cual se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados sobre analgesia después colecistectomía laparoscópica. En dicha revisión, se realizó búsqueda bibliográfica en la base de datos de Medline, Embase y Cochrane, de 1985 hasta junio 2005. Estudios adicionales se identificaron mediante la búsqueda manual proporcionada por las referencias de artículos originales. La búsqueda se limitaba a revistas en idioma Inglés. Se evaluó la calidad metodológica de los ensayos clasificándolos en tres grupos de calidad, A: calidad ideal, B: moderada calidad, y C: mala calidad.(15)

Se identificaron 64 ensayos, que incluyeron un total de 5.018 pacientes. La evidencia analgésica fue evaluada de acuerdo con los criterios del Centro de Oxford para la medicina basada en la evidencia. Las conclusiones se describen en la tabla 1. (15)

I.9 ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

La aceptación del concepto de analgesia multimodal y la aparición de preparaciones parenterales, ha aumentado la popularidad de los AINE en el manejo del dolor postoperatorio.

I.9.1 Mecanismo de acción:

Los AINE, son agentes con efectos antiinflamatorios y analgésicos mediados por un mecanismo periférico de inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), que facilita el paso de ácido araquidónico a endoperóxido PGG₂ (Fig.3), disminuyendo la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, resultado de dicha acción, hay reducción de la concentración tisular de compuestos capaces de sensibilizar o activar los nociceptores periféricos. Además poseen un efecto inhibitor de la COX a nivel del sistema nervioso central reduciendo la formación de prostaglandinas en la médula espinal y en el cerebro disminuyendo los procesos de sensibilización central. (16)

Se conoce la existencia de dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), la COX-1 es una forma constitutiva con funciones fisiológicas en la homeostasis normal (es la responsable de la producción fisiológica de prostaglandinas), estando implicada en procesos protectores gástricos, renales etc., y la COX-2 es inducida por la respuesta inflamatoria, por citoquinas, mitógenos y endotoxinas y es la responsable de la elevada producción de prostaglandinas durante la inflamación. (16)

Aunque la administración espinal de inhibidores de la COX-1 no se ha mostrado eficaz, los fármacos inhibidores de la COX-2 (Coxib) sí pueden jugar un papel importante en la sensibilización central y en el efecto anti-hiperalgésico al bloquear la forma constitutiva a nivel medular y disminuir la producción central de prostaglandina E-2. Si bien los fármacos Coxib presentan un menor riesgo hemorrágico gastrointestinal y un nulo efecto sobre la función plaquetaria, no está demostrado que reduzcan las complicaciones renales (hipertensión, edema y nefrotoxicidad) y los efectos sobre la osteogénesis son aún controvertidos con respecto a los AINE no selectivos. (13)

Tabla. 1 Recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo analgésico después de colecistectomía laparoscópica.

Técnica analgésica	Recomendación	Evidencia
AINEs/ Inhibidores COX-2	Se recomienda el uso de AINE/Inhibidores COX-2. El tratamiento debe iniciarse poco antes o durante la cirugía. La dosis óptima y el momento se desconocen. La duración del tratamiento debe continuar durante 3-4 días después de la cirugía (Evidencia IV(D)). El uso de paracetamol en combinación con AINE/Inhibidores COX-2 es recomendado. El acetaminofen solo, proporciona mejor analgesia que el tratamiento con placebo. La dosis óptima y el momento se desconocen.	I (A) I (B)
Anestésicos locales	Se recomienda la incisión local de AL. Los anestésicos locales de forma intraperitoneal pueden tener un papel futuro en la analgesia postoperatoria, pero los resultados son contradictorios y es necesario realizar más ensayos de alta calidad. No hay información concluyente sobre la dosis y el tiempo de infiltración de AL.	I (A)
Opioides	Los opiáceos proporcionan un tratamiento eficaz del dolor postoperatorio intenso. Sin embargo, para acelerar la recuperación y evitar los efectos secundarios, el uso habitual de los opiáceos no es recomendado en los pacientes después de la colecistectomía laparoscópica. Los opioides de acción corta en el postoperatorio deben ser utilizados cuando sea necesario complementar el tratamiento analgésico de base.	I (B)
Esteroides	Dexametasona preoperatoria puede tener un papel futuro en el tratamiento del dolor después de la colecistectomía laparoscópica, pero son necesarios ensayos de alta calidad antes de recomendar su uso rutinario.	I (A)
Analgesia epidural (Morfina/AL intratecal)	Puede ser eficaz en colecistectomía laparoscópica. Sin embargo, debido a los riesgos potenciales y falta de relación costo-beneficio racional, el uso rutinario de esta técnica invasiva no se puede recomendar(evidencia IV(D))	I (B)
Gabapentina	La gabapentina puede tener un papel futuro en el tratamiento del dolor después de colecistectomía laparoscópica, pero son necesarios más ensayos de alta calidad antes de recomendar su uso rutinario.	I (B)
Clonidina	La evidencia existente no recomienda su uso.	IV (D)
Antagonistas NMDA	Debido a resultados contradictorios en colecistectomía laparoscópica y otros procedimientos quirúrgicos, el tratamiento con antagonistas del receptor de NMDA no puede ser recomendado.	I (A y B)
Analgesia multimodal	Una combinación de dexametasona por vía intravenosa (8 mg) 90 minutos antes de la operación, infiltración intraoperatoria de AL, AINEs/Inhibidores COX-2, y acetaminofén durante 3-4días puede ser útil. Se necesitan más datos para apoyar esta conclusión.	IV (C)
La evidencia se basa en ensayos de moderada y alta calidad metodológica, con el dolor postoperatorio como resultado primario. Categorías de evidencia: I: sobre la base de al menos un bien diseñado estudio aleatorizado controlado, metanálisis o revisiones sistemáticas; II: sobre la base de al menos una cohorte bien diseñado o estudios de casos y controles; III: sobre la base de al menos un estudio no controlado; IV: basado en el consenso externo, opiniones o experiencias clínicas de autoridades respetadas. Fuerza de Recomendaciones: A: basada directamente en la categoría I de evidencia; B: recomendaciones basadas en la evidencia directa de Categoría II o extrapolado de la categoría IC: basada directamente en evidencia de categoría III o recomendaciones extrapoladas de evidencia categoría II, D: evidencias de la categoría IV o basada directamente de recomendación de categoría I, II, III.		

La literatura reciente sugiere la existencia de mecanismos analgésicos de acción central independientes de su acción antiinflamatoria periférica inhibiendo la actividad nerviosa inducida por aminoácidos excitadores (glutamato) o cininas (sustancia P). Algunos sugieren que pueden actuar como inhibidores del N-metil-D-aspartato (NMDA) reduciendo los fenómenos de hiperalgesia mediados por estos receptores. (16)

I.9.2 Clasificación de los AINE:

Todos los AINE van a poseer un cociente de inhibición entre COX-1 a COX-2 específico que generalmente se expresa como la concentración del fármaco capaz de inhibir

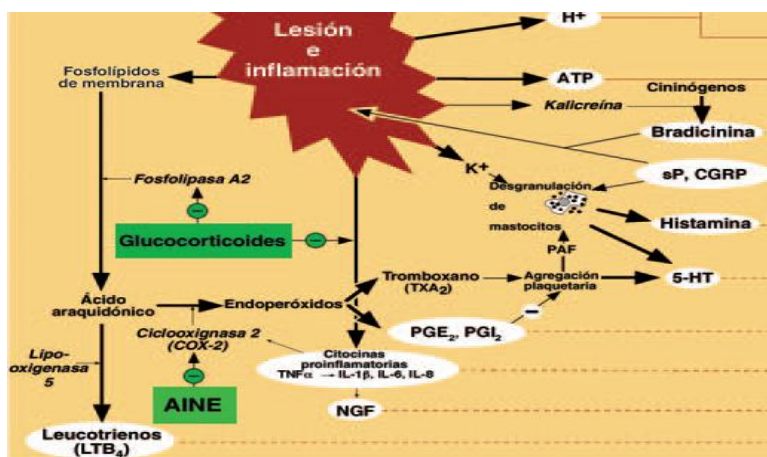


Fig. 3. Vía del ácido araquidónico.

la actividad de la enzima al 50%, y según esta capacidad se han hecho clasificaciones de los diversos AINE. Tenemos un grupo, los inhibidores no selectivos de ambas enzimas, otro grupo que son los inhibidores COX-2 preferenciales y los inhibidores selectivos (Tabla 2). Algunos además inhiben (in vitro y en animales) la enzima lipooxigenasa con un papel importante en el metabolismo del ácido araquidónico que pasa a hidroxiácidos y leucotrienos que son factores quimiotácticos que contribuyen al dolor y a la inflamación, entre ellos el diclofenaco y la indometacina. (16)

Tabla 2. Selectividad de inhibición COX

AINEs		
No selectivos	Preferenciales	Selectivos
Aspirina		
Ibuprofeno	Etodolac	Selecoxib
Diclofenaco	Meloxicam	Parecoxib
Piroxicam	Nimesulida	
Indometacina		

Los AINE existentes pertenecen a diversas familias químicas (Tabla 3). En la actualidad no existen datos concluyentes que indiquen la superioridad de unos sobre otros en cuanto a producción de analgesia, por tanto la selección del agente a emplear va a

realizarse en función de las propiedades farmacológicas del analgésico específico y las características del paciente al que vamos a administrárselo. (16)

Tabla 3 Clasificación química de los AINE

Fármaco	Vía	Dosis (mg) toma	Intervalo dosis (horas)	Dosis máxima día (mg)
Salicilatos AAS	Oral	500-1000	4-6	6000
Ácidos propiónicos				
Ibuprofeno	Oral	400-600	4-6	2400
Ketoprofeno	Oral	25-50	4-6	300
	IM	100	12	300
Naproxeno	Oral	250-500	12	1000
Dexketorprofeno	Oral	12.5-25	6-8	75
Pirazolonas				
Metamizol	Oral	500	6	6000
	IV	2000	8	6000
Ácido indolacético				
Indometacina	Oral	50	6-12	200
Ketorolaco	Oral	10	6-8	90
	IV	30	8	90
Ácido Arilacético				
Diclofenaco	Oral	50	8-12	150
	IM	75	12-24	150
Ácidos fenámicos				
Mefenámico	Oral	500	8	1500
Oxicams				
Piroxicam	Oral	20	24	40
	IM	20	24	40
	Rectal	20	24	40
Tenoxicam	Oral	20	24	40
Meloxicam	Oral	7.5-15	24	15
Otros				
Clonixinato de lisina	Oral	250	6-8	1000

I.9.3 Eficacia analgésica de los AINE

La evidencia de la eficacia de los AINE es abrumadora cuando se compara el fármaco con placebo en condiciones de dolor agudo o crónico. Sin embargo, hay controversia de la eficacia de los AINE cuando la comparación es entre ellos. En el pasado, algunos autores argumentaban que hay poca diferencia en la eficacia analgésica entre los diferentes tipos de AINE. La evidencia reciente ha demostrado que los diferentes AINE difieren en su eficacia analgésica, la Oxford League Table se ha sugerido como una buena herramienta para evaluar la eficacia relativa de los analgésicos. Muchos médicos se cuestionan en cuanto a qué analgésico es el más eficaz para el manejo del dolor. Con frecuencia, la elección de estos se basa en la experiencia personal en lugar de tomar en cuenta la evidencia clínica. (17)

Oxford League Table: El grupo de dolor de Oxford ha elaborado esta tabla de analgésicos en el dolor agudo, dando a cada analgésico un número de acuerdo al grado de

su eficacia (Tabla 4). La eficacia de los analgésicos es expresada como el número necesario a tratar (NNT), es decir; el número de pacientes que necesitan recibir el fármaco activo para lograr en uno al menos 50% de alivio del dolor en comparación con el placebo durante un período de tratamiento de 4 a 6 horas. Un NNT de 2 o 3 indica que el tratamiento es bueno. (10, 17)

El NNT es útil para la comparación de la eficacia relativa de los analgésicos ya que estas comparaciones son NNT versus placebo. El NNT de 2, que es el mejor, significa que 50 de cada 100 pacientes recibirá al menos el 50% de alivio debido al tratamiento. Otros 20 pueden tener una respuesta placebo al presentar por lo menos 50% de alivio. (17)

Limitaciones de Oxford League Table: La tabla se sustenta en diferentes modelos de dolor los cuales son comparables, sin embargo Tonelero sugiere que hay "cierta relevancia clínica entre los distintos modelos de dolor". La combinación de diferentes procedimientos y grupos de pacientes puede limitar su interpretabilidad. Incluso aunque una comparación directa de la eficacia entre diferentes fármacos es, en principio, una guía valiosa para la aplicación clínica, la creación de un valor medio, con un amplio margen de error que carece de aplicabilidad a determinadas situaciones clínicas puede ser problemático. Por lo tanto, la información proporcionada en el Oxford Table Lige debe ser utilizada como una guía aproximada acerca de la eficacia relativa de los analgésicos. Sigue existiendo la necesidad de una tabla de la liga con NNT en relación con procedimientos quirúrgicos específicos. (17)

Tabla 4. Oxford League Table (17)

Analgesico	Número de pacientes en comparación	Porcentaje con al menos 50% de alivio del dolor	NNT	Intervalo de confianza inferior	Intervalo de confianza superior
Valdecoxib 40mg	473	73	1.6	1.4	1.8
Ibuprofeno 800	76	100	1.6	1.3	2.2
Ketorolaco 20	69	57	1.8	1.4	2.5
Ketorolaco 60mg IM	116	56	1.8	1.5	2.3
Diclofenaco 100	411	67	1.9	1.6	2.2
Piroxicam 40	30	80	1.9	1.2	4.3
Diclofenaco 50	738	63	2.3	2.0	2.7
Naproxeno 440	257	50	2.3	2.0	2.9
Ibuprofeno 600	203	79	2.4	2.0	4.2
Ibuprofeno 400	4703	56	2.4	2.3	2.6
Aspirina 1200	279	61	2.4	1.9	3.2
Ketorolaco 10	790	50	2.6	2.3	3.1
Ibuprofeno 200	1414	45	2.7	2.5	3.1
Piroxicam 20	280	63	2.7	2.1	3.8
Diclofenaco 25	204	54	2.8	2.1	4.3
Naproxeno 550	169	46	3.0	2.2	4.8
Ketorolaco 30 IM	359	53	3.4	2.5	4.9
Paracetamol 500	561	61	3.5	2.2	13.3
Paracetamol 1500	138	65	3.7	2.3	9.5
Paracetamol 1000	2759	46	3.8	3.4	4.4
Ibuprofeno 100	396	31	4.3	3.2	6.3

I.9.4 Efectos adversos de los AINE

Los AINE están asociados con un número de efectos adversos. Estos incluyen alteraciones en la función renal, efectos en la presión arterial, lesión hepática y la inhibición plaquetaria que puede dar como resultado aumento de la hemorragia. Sin embargo, el efecto adverso más importante de los AINE e inhibidores de COX-2 son los efectos gastrointestinales y cardiovasculares, respectivamente. Los efectos gastrointestinales deletéreos de los AINE son motivo de preocupación por su frecuencia y seriedad. Estudios clínicos recientes han demostrado un aumento del riesgo aparente de eventos adversos cardiovasculares en los pacientes que toman inhibidores de la COX-2. (17)

Riesgo gastrointestinal de AINE: Todos los AINE inhiben la COX-2, así como COX-1 en diversos grados y están asociados con un aumento del riesgo de úlceras gastrointestinales observadas por endoscopia y complicaciones gastrointestinales superiores graves, incluyendo hemorragia gastrointestinal, perforación y obstrucción. Las propiedades ulcerogénicas se deben a su capacidad para inhibir la COX-1 en la mucosa gástrica. Agentes que muestran menos daño gastrointestinal son los inhibidores de la COX-2. Estudios endoscópicos han demostrado el desarrollo de úlcera gástrica o duodenal en el 15% a 30% de los pacientes que consumen con regularidad AINE. (17)

Factores de riesgo de eventos adversos gastrointestinales inducidos por AINE

Debe tenerse en cuenta que el riesgo de complicaciones gastrointestinales graves aumenta en los siguientes grupos de pacientes. (17)

- Pacientes mayores de 65 años
- Pacientes con antecedentes de enfermedad ulcerosa péptica
- Pacientes que toman corticoides
- Pacientes que toman anticoagulantes
- Pacientes que toman aspirina.

Tres estudios recientes indican que algunos AINE son asociados con un riesgo gastrointestinal más alto que otros. En general, el ibuprofeno tiene el riesgo más bajo, mientras que el diclofenaco y naproxeno tienen riesgo intermedio y piroxicam y ketorolaco llevan el mayor riesgo. (17)

Además, se debe tener en cuenta que muchos de los efectos secundarios de los AINE se desarrollan de una manera dependiente del tiempo, de manera que "El uso a largo plazo" se debe contemplar como factor de riesgo de efectos adversos gastrointestinales. El uso de AINE generalmente se aconseja no superar los 3 días para la fiebre y 10 días para la analgesia. Se ha demostrado en estudios que el uso a corto plazo (5-10 días) de AINE de venta libre parece ser seguro y bien tolerado. (17)

Riesgos cardiovasculares de los AINE: El problema con la inhibición selectiva de la COX-2, es que se puede producir un desequilibrio del metabolismo, lo que resulta en una sobreproducción de productos nocivos que puedan dañar la pared arterial e inducir la coagulación de la sangre arterial. Cuando COX-2 se inhibe, se sintetiza menos PGI₂ a partir del ácido araquidónico y se sintetizan más leucotrienos B₄ y tromboxano A₂. Las funciones de las prostaglandinas PGI₂ es vasodilatadora y antiagregante, mientras que la acción del TXA₂ es vasoconstrictor y proagregante. Esta punta de desequilibrio permite al TXA₂ funcionar sin oposición, lo que aumento del riesgo de eventos cardiovasculares adversos. (17)

Un estudio reciente ha cuestionado esta hipótesis y plantea nuevas interrogantes sobre los mecanismos que subyacen a los potenciales efectos adversos cardiovasculares de los AINE. Si la teoría del desequilibrio PGI₂/TXA₂ es cierta, entonces añadiendo aspirina debe eliminar el riesgo; sin embargo, los resultados indican que la adición de un inhibidor de la COX-1, no evita los efectos adversos cardiovasculares observados con la inhibición de COX-2. (17)

La evidencia de varios estudios a gran escala de los distintos inhibidores de la COX-2 han indicado que tales compuestos elevan el riesgo de infarto de miocardio y de accidente cerebrovascular. Esta evidencia llevó a retirar del mercado a nivel mundial de rofecoxib y valdecoxib. En particular, valdecoxib también fue retirado debido a un número inesperadamente alto de efectos secundarios dermatológicos tales como síndrome de Stevens-Johnson. A pesar de que los inhibidores de la COX-2 pueden aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares, el riesgo difiere en cierto grado entre los individuos, tipo de agente, de la dosis, y de la duración del tratamiento. Actualmente, celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib y parecoxib todavía están disponibles en muchos países y fueron aprobados para su comercialización, ya que cumplen los requisitos para el registro de medicamentos basados en directrices aceptadas internacionalmente. (17)

Generalmente, los inhibidores de la COX-2 están contraindicados en pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardiaca congestiva. El riesgo cardiovascular parece estar relacionada con la dosis y varía con la duración de la terapia. No hay que olvidar que un inadecuado control a largo plazo de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión, dislipidemia, la diabetes, el tabaquismo y el sobrepeso, es más perjudicial en términos de mortalidad cardiovascular que la administración de inhibidores de la COX-2. (17)

I.10 DICLOFENACO

Diclofenaco es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, derivado del ácido fenilacético con potente acción antiinflamatoria y analgésica débilmente antipirético. Analgésico no narcótico cuya formulación inyectable es la más utilizada en el mundo (Datos de venta 2010, IMS Health, Westport, CT). (18,19)

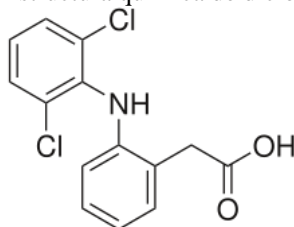
Indicaciones:

- Altamente eficaz y bien tolerado en el tratamiento de dolor agudo
- Se recomienda su uso para el control de dolor postoperatorio moderado

Las formulaciones inyectables contienen propilenglicol y alcohol bencílico. Para disminuir la irritación venosa cuando se administra IV, estas formulaciones requieren una preparación para cada dosis IV (dilución y almacenamiento en búfer con 100 a 500 ml de diluyente) y la infusión lenta durante 30 a 120 minutos. (19)

Farmacodinamia: El efecto analgésico tradicionalmente se ha atribuido a la inhibición de la ciclooxygenasa en tejido periférico con la inhibición de la biosíntesis de prostaglandinas. Sin embargo, tal efecto parece tener un componente nervioso central observado después de estímulos nocivos viscerales, que probablemente impliquen indirectamente al sistema opioide, al receptor de N-metil-D-aspartato y la generación de óxido nítrico. (20)

Fig. 4 Estructura química de diclofenaco



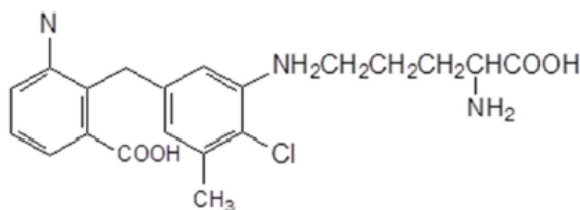
Farmacocinética: La concentración plasmática pico se obtiene aproximadamente 20 minutos después de su aplicación por vía intramuscular y es de 2.5 µg/ml. Las concentraciones plasmáticas son dosis-dependientes. Se fija 99.7% a las proteínas plasmáticas. La vida media terminal es de 1.1 horas. Sufre un extenso metabolismo de primer paso. Excreción urinaria del fármaco inalterado < 1%. (21)

La dosificación recomendada es de 1 a 2 mg/kg por vía endovenosa, con dosis máxima 150mg/24h. Se recomienda su uso en niños mayores 12 meses. Es el único de los AINE con baja incidencia de efectos secundarios; dentro de los cuales se han descrito los siguientes: gastrointestinales (< 5%), vértigo (< 5%), renales (< 1%), cefalea, mareos, y hematológicos. (18)

I.11 CLONIXINATO DE LISINA

El clonixinato de lisina es un fármaco considerado dentro del grupo de los AINE, es uno de los fármacos más atractivos, dentro de este grupo, para su uso en determinadas condiciones clínicas donde se requiera buena potencia analgésica y anti inflamatoria, con el menor efecto lesivo. (14, 22, 23)

Fig. 5 Estructura química del clonixinato de lisina



Farmacodinamia: Derivado del ácido nicotínico, inhibe la actividad de la ciclooxigenasa (COX), con selectividad inhibitoria sobre la COX-2 y efecto protector derivado del efecto mínimo que se ejerce sobre la COX-1, también se ha demostrado acción inhibitoria de la síntesis de leucotrienos y otros mediadores inflamatorios, así como su interacción con otros mecanismos de la nocicepción tanto periféricos como centrales. (14, 22, 23, 24, 25)

Indicaciones: La evidencia científica ha demostrado diferencias estadísticas significativas, en comparación de otros AINE, en manejo del dolor en patologías odontológicas, migrañas moderadas a severas, dismenorrea, dolor post traumático y en dolor agudo postquirúrgico. (26)

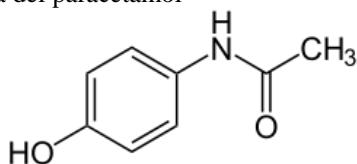
Farmacocinética: Ha sido estudiada en niños que fueron tratados con dosis de 4- 6 mg/kg del fármaco durante el postoperatorio por vía intravenosa. Después de estas dosis el volumen de distribución fue de 1.28 a 1.13 L sin que se observaran diferencias significativas en función de las dosis. La vida media de eliminación fue de 39 a 44 min y tampoco se observaron diferencias en el aclaramiento del fármaco. En los adultos, los efectos analgésicos máximos se observan a los 30 minutos, y el alivio del dolor se mantiene hasta 6 horas. Su metabolismo es hepático. Se elimina por vía renal, siendo la vida media de eliminación entre 90 y 104 minutos. (26)

En cuanto a sus reacciones adversas, ocasionalmente se presentan náusea, mareo y somnolencia, de carácter leve y transitorio. Las dosis intravenosas se deben administrar por infusión lenta. El clonixinato de lisina está contraindicado en casos de hipersensibilidad conocida a algunos de los componentes de la formulación, en pacientes con úlcera péptica activa o hemorragia gastroduodenal, no se debe administrar durante los dos primeros meses del embarazo. (26)

I.12 PARACETAMOL

El paracetamol (acetaminofén), derivado del para-aminofenol, es un analgésico no opioide y antipirético ampliamente utilizado, con rara incidencia de efectos adversos gastrointestinales a dosis terapéuticas. (27)

Fig. 6 Estructura química del paracetamol



Indicaciones:

- Manejo de dolor a corto plazo de dolor leve a moderado, especialmente después de cirugía en adultos y niños.
- Tratamiento a corto plazo de la fiebre en adultos y niños

Mecanismo de acción:

- Inhibe 50% de ambas isoformas de COX. (28)
- Inhibición directa del receptor de NMDA, que estimula la sustancia P dependiente de la síntesis de óxido nítrico, un mediador primario de la nocicepción. (27)
- Agonismo indirecto de los receptores cannabinoides CB1 en el cerebro y en la médula espinal, a continuación de la desacetilación a su amina primaria (p-aminofenol), se conjuga con ácido araquidónico por medio de la enzima hidrolasa de amida de ácidos grasos (FAAH). El resultante es N-araquidonoilfenolamina (AM404) potente inhibidor del transportador de araquidoniletanolamida (AEA), el principal cannabinoide endógeno.(28)
- También puede implicar al sistema serotoninérgico. En voluntarios varones adultos sanos, un agonista del receptor de serotonina 5HT₃, a saber, tropisetron y granisetron, bloquearon completamente el efecto analgésico del paracetamol.

El inicio de analgesia ocurre a los 5-10 min de la administración intravenosa de paracetamol. El efecto pico como analgésico se obtiene en una hora y su duración es aproximadamente de 4-6 horas. (27)

Dosis recomendada de paracetamol IV (28)

Edad	Dosis administrada cada 4h	Dosis administrada cada 6h	Máxima dosis única	Dosis total máxima en 24 horas
Adultos y adolescentes ≥ 13 años ≥ 50 kg	650mg	1000mg	1000mg	4000mg
Adultos y adolescentes ≥ 13 años < 50 kg	12.5 mg	15mg/kg	15mg/kg hasta 750mg	75mg/kg hasta 3750mg
Niños (2-12 años)	12.5mg	15mg/kg	15mg/kg	75 mg/kg

Farmacocinética: La concentración máxima en plasma observada al final de la infusión intravenosa durante 15 min de 1g de paracetamol inyectable es de alrededor de 30 mcg/ml. El volumen de distribución es de 1L/kg. No está unido extensamente a proteínas del plasma. Después de la infusión de 1gr, se observaron concentraciones significativas de paracetamol (1.5 mcg/ml) en el líquido cefalorraquídeo desde el minuto 20 después de la infusión. Es metabolizado principalmente en el hígado, por conjugación del ácido glucorónico y la conjugación del ácido sulfúrico. Esta última vía se satura rápidamente con dosis que exceden las dosis terapéuticas. Una pequeña fracción (<4%) es metabolizada por

el citocromo P450 hasta un intermediario reactivo (Imina de N-acetil benzoquinona) el cual, durante la sobredosificación masiva se incrementa. Los metabolitos son excretados principalmente en la orina, menos del 5% se elimina sin modificaciones. El tiempo de vida media en plasma es de 2.7 horas y la depuración total del cuerpo es de 18L/h. (27)

Reacciones secundarias y adversas:

Sistema	Raras >1/10000, <1/1000	Muy raras <1/10000	Reportes aislados
General	Malestar	Reacción de hipersensibilidad	
Cardiovascular	Hipotensión		
Hígado	Aumento en niveles de transaminasas hepáticas		
Plaquetas/sangre			Trombocitopenia

Contraindicaciones: En pacientes que han demostrado hipersensibilidad previa al paracetamol o a cualquier componente de su formulación. Está contraindicado en casos de insuficiencia hepatocelular severa. (27)

II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, existen avances en la comprensión de la fisiología del dolor agudo, se han desarrollado nuevos fármacos analgésicos opioides y no opioides, se han implementado fármacos con diversas formas de administración, así también, se ha popularizado el uso de adyuvantes y moduladores del dolor, se sabe de técnicas quirúrgicas con mínima invasión, y a pesar de ello, el manejo del dolor postquirúrgico sigue siendo un reto para muchos profesionales. Probablemente por la ausencia de tratamientos individualizados, por retraso en el inicio de analgesia o por la selección de fármacos y vías no adecuadas.

El dolor postquirúrgico constituye uno de los eventos más indeseables en los pacientes, y se expresa como principal preocupación antes de la cirugía y en consecuencia es causa principal de insatisfacción. Está establecido que su manejo inadecuado, compromete la recuperación del paciente, aumenta la morbilidad y mortalidad y prolonga la estancia hospitalaria.

Un alto porcentaje de los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica son tratados de forma inadecuada, presentando dolor innecesario y riesgo de complicaciones postoperatorias. Aunado a esto, no se puede pasar por alto, la mala administración de recursos, que limita al clínico a ofrecer manejos de acuerdo a la existencia de fármacos.

Recientes estudios, hacen hincapié en la baja calidad del manejo de dolor postoperatorio, aunque el reporte de satisfacción es adecuado, y esto es por la concepción y resignación del paciente, a que por ser sometido a un procedimiento quirúrgico, el dolor debe ser inherente al mismo.

Por lo que surge la necesidad de nuevos manejos basados en evidencia clínica y de aquí la importancia de saber:

¿Cuál es la eficacia analgésica en colecistectomía laparoscópica, usando combinación de Paracetamol - Diclofenaco vs Paracetamol - Clonixinato de lisina en el Hospital General de Atizapán?

III JUSTIFICACIÓN

Existe evidencia sobre el inadecuado manejo del dolor postoperatorio, a pesar de los avances en farmacología y fisiología de la nocicepción; ahora bien, específicamente la naturaleza del dolor agudo después de colecistectomía laparoscópica, es compleja y no se asemeja al dolor después de otros procedimientos laparoscópicos, por lo que su manejo sigue siendo un desafío.

Durante el 2012, se tienen reportadas en el Hospital General de Atizapán, un total de 293 cirugías de colecistectomía, de las cuales, 246 fueron abiertas y 47 laparoscópicas, como podemos ver, el reducido número de procedimientos vía laparoscópica, se vio limitado por los recursos propios del paciente, actualmente con la cobertura de este tipo de cirugía al seguro popular, el número de procedimientos vía laparoscópica se ha incrementado, de manera que, si se tiene un adecuado control de dolor postoperatorio en colecistectomía laparoscópica, existe la posibilidad de implementar su manejo de forma ambulatoria.

Lo que se realizó en este estudio fue asociar paracetamol con dos AINE (diclofenaco vs clonixinato de lisina), los cuales fueron seleccionados según sus características farmacológicas y así poder determinar cual combinación resultó más adecuada para el manejo de dolor postoperatorio en colecistectomía laparoscópica. La asociación de este grupo de fármacos se basa en el nivel de evidencia I(B) reportado en una revisión bibliográfica sobre analgesia postquirúrgica en colecistectomía laparoscópica publicado en Anesthesiology en el 2006. Al hacer uso de analgésicos no opioides se evitarán los efectos adversos de estos, lo cual posibilita acortar la estancia hospitalaria.

El Hospital General de Atizapán, como institución pública, es la opción médica al alcance de la población abierta y de seguro popular, si bien es cierto que la práctica médica se ve restringida a la existencia de recursos materiales; esto no debe limitar al profesional médico de conocer la evidencia clínica, con el objetivo de optimizar los recursos y ofrecer atención médica de calidad. Partiendo de esto, se tiene la responsabilidad de preservar los derechos fundamentales del paciente, siendo parte importante de estos derechos, el tratamiento correcto del dolor.

El papel del anestesiólogo en el manejo del dolor agudo postoperatorio puede desempeñar un papel importante en la mejoría del paciente fuera del quirófano. El control del dolor postoperatorio permite mejorar la recuperación del paciente, disminuir la estancia hospitalaria, disminuir la incidencia de complicaciones, así como reducción de costos. Para lograrlo, es necesario conocer la fisiopatología del dolor en cuestión, y en base a ello, hacer uso racional de las opciones terapéuticas tomando en cuenta la evidencia existente, haciendo combinaciones de fármacos en pro de disminuir los efectos adversos.

IV HIPÓTESIS

La asociación de Paracetamol - Diclofenaco ofrece mayor eficacia analgésica postoperatoria que la asociación de Paracetamol - Clonixinato de Lisina en colecistectomía laparoscópica.

La asociación de Paracetamol - Clonixinato de Lisina ofrece mayor eficacia analgésica postoperatoria que la asociación de Paracetamol - Diclofenaco en colecistectomía laparoscópica.

La asociación de Paracetamol - Clonixinato de Lisina ofrece igual eficacia analgésica postoperatoria que la asociación de Paracetamol - Diclofenaco en colecistectomía laparoscópica.

V OBJETIVOS

V.1 Objetivo general

Evaluar la eficacia analgésica posoperatoria usando la combinación de Paracetamol - Diclofenaco vs Paracetamol - Clonixinato de lisina, en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica.

V.2 Objetivos específicos

- Evaluar la calidad analgésica en el postoperatorio de la combinación Paracetamol - Diclofenaco en colecistectomía laparoscópica.
- Evaluar la calidad analgésica en el postoperatorio de la combinación de Paracetamol - Clonixinato de lisina en colecistectomía laparoscópica.
- Comparar la eficacia analgésica de ambos grupos (Paracetamol - Diclofenaco vs Paracetamol - Clonixinato de lisina) con el grupo control (Ketorolaco - Tramadol).
- Valorar el estado hemodinámico como indicador indirecto de dolor postoperatorio, al usar combinación de Paracetamol - Diclofenaco, en colecistectomía laparoscópica.
- Valorar el estado hemodinámico como indicador indirecto de dolor postoperatorio, al usar la combinación de Paracetamol - Clonixinato de lisina, en colecistectomía laparoscópica.
- Determinar la presencia de efectos adversos al usar combinación de Paracetamol - Diclofenaco, en colecistectomía laparoscópica.
- Determinar la presencia de efectos adversos al usar combinación de Paracetamol - Clonixinato de lisina, en colecistectomía laparoscópica.
- Estimar el uso de dosis de rescate en ambos grupos.

VI METODOLOGÍA

VI. 1 Diseño del estudio

Se llevó a cabo un ensayo clínico controlado, prospectivo, transversal, descriptivo y comparativo.

VI. 2 Operacionalización de variables

VI.2.1 Variables independientes

Variable	Definición teórica	Definición operacional	Nivel de medición	Indicadores	ITEM
Paracetamol	Analgésico antipirético derivado del para-aminofenol	Analgésico antipirético (Dosis 15mg/kg)	Cuantitativa	Dosis/hora de administración	4
Diclofenaco	AINE derivado del ácido fenilacético con potente acción antiinflamatoria y analgésica débilmente antipirético	AINE con potente acción antiinflamatoria y analgésica (Dosis 1 mg/kg)	Cuantitativa	Dosis/hora de administración	5
Clonixinato de lisina	AINE derivado del ácido nicotínico, cuyo efecto principal es analgésico con acción complementaria antiinflamatoria	AINE con efecto analgésico y antiinflamatorio (Dosis 4 mg/kg)	Cuantitativa	Dosis/hora de administración	6

VI.2.2 Variables dependientes

Variable	Definición teórica	Definición operacional	Nivel de medición	Indicadores	ITEM
Genero	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer en masculino y femenino	Cualitativa	Masculino y femenino	1
Edad	Tiempo vivido por una persona	Tiempo vivido por una persona expresado en años	Cuantitativa	Años cumplidos	2
Tasa de fentanilo	Dosis total de fentanilo administrada durante la cirugía, dividida entre el peso del paciente entre cada hora de duración de procedimiento	Dosis total de fentanilo administrada durante la cirugía, dividida entre el peso del paciente entre cada hora de duración de procedimiento anestésico, la cual se expresará en mcg/kg/h	Cuantitativa	mcg/kg/h	9

	anestésico				
Tiempo quirúrgico	Periodo que transcurre desde el inicio de cirugía hasta el término de la misma	Periodo que transcurre desde el inicio de cirugía hasta el término de la misma y se medirá en minutos	Cuantitativa	Minutos	10
Tiempo anestésico	Periodo que transcurre desde el inicio de anestesia hasta el término de la misma	Periodo que transcurre desde el inicio de anestesia hasta el término de la misma y se medirá en minutos	Cuantitativa	Minutos	11
EVA	Escala Visual Analógica” es un método de medición empleado para la evaluación del dolor.	Método de medición de la intensidad del dolor referida por el paciente mediante una regleta con graduación del 0 al 10	Cuantitativa	0 No hay dolor 1-3 Dolor leve 4-7 Dolor moderado a intenso 8-10 Dolor intenso	12
Presión arterial	Es la fuerza que ejerce la sangre contra la pared de las arterias	Fuerza que ejerce la sangre contra la pared de las arterias expresada en mmHg	Cuantitativa	mmHg	13
Frecuencia cardíaca	Es el número de contracciones del corazón por unidad de tiempo	Número de contracciones del corazón por unidad de tiempo, expresada en latidos por minuto	Cuantitativa	Latidos por minuto	14
Frecuencia respiratoria	Es el número de respiraciones por unidad de tiempo	Número de respiraciones por unidad de tiempo expresadas en respiraciones por minuto	Cuantitativa	Respiraciones por minuto	15
Dosis de rescate	Uso de opioide débil para adecuar el esquema de analgesia a la demanda del paciente y reducir el nivel de dolor	Uso de tramadol (Dosis 1mg/kg) para adecuar el esquema de analgesia a la demanda del paciente y reducir el nivel de dolor	Cualitativa	Si se administró No se administró	8
Efecto adverso	Manifestación nociva y no deseada que ocurre a dosis normalmente utilizada en el hombre	Manifestación nociva y no deseada que ocurre a dosis normalmente utilizada en el hombre y la cual está relacionada con los fármacos analgésicos utilizados	Cualitativa	Hipersensibilidad Náusea Somnolencia Mareo Cefalea Hipotensión Dolor epigástrico Otro	16

VI. 3 Universo de trabajo y muestra

Todos aquellos pacientes que ingresaron a sala quirúrgica y que cumplieron con los criterios de inclusión y a los cuales se les realizó colecistectomía vía laparoscópica en el Hospital General de Atizapán, durante el periodo de Enero de 2013 a Diciembre de 2013.

VI.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes de 18 años hasta 60 años
- Ambos sexos
- Procedimiento electivo para colecistectomía laparoscópica
- ASA I y II
- IMC menor de 35 kg/m²
- Pacientes que aceptaron ingresar al estudio
- Manejados con anestesia general balanceada
- Pacientes que no padezcan diabetes mellitus

VI.3.2 Criterios de exclusión

- ASA III en adelante
- Procedimiento de urgencia
- No contar con consentimiento informado
- Pacientes farmacodependientes
- Pacientes que no aceptaron ingresar al estudio
- Aquellos que refirieron alergia a los AINE,
- Aquellos con antecedente enfermedad ácido péptica
- Aquellos con antecedente de insuficiencia hepática
- Aquellos con antecedente de insuficiencia renal

VI.3.3 Criterios de eliminación

- Cambio de técnica quirúrgica a colecistectomía abierta
- Inestabilidad hemodinámica

- Aquellos que ingresaron en el postoperatorio inmediato a UCI
- Administración de fármacos diferentes a los propuestos en el estudio
- Pacientes que se retractaron a ingresar al estudio

VI.4 Instrumento de investigación

Los datos se recopilaron en la hoja de recolección de datos, la cual fue elaborada por el autor (Anexo 1).

VI.5 Desarrollo del proyecto

Se estudiaron aquellos pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y a los cuales se les realizó colecistectomía vía laparoscópica en el Hospital General de Atizapán. Previa firma de consentimiento informado, los pacientes se asignaron a uno de tres grupos de tratamiento.

A todos los pacientes del estudio se les manejó de la siguiente manera:

- Medicación preanestésica. En UCPA se les administró Ranitidina 1mg/kg, Metoclopramida 200mcg/kg, Dexametasona 100mcg/kg y Midazolam 0.025mcg/kg.
- Al ingresar a sala de quirófano, se les monitorizó tipo I con presión arterial no invasiva, oximetría de pulso, electrocardiograma y capnografía.
- Técnica anestésica. Anestesia general balanceada utilizando narcosis con Fentanil a 3mcg/kg, inducción con Propofol a 2mg/kg, bloqueador neuromuscular con Vecuronio a 80mcg/kg.
- Mantenimiento anestésico. Mediante ventilación mecánica (Máquina de anestesia Drager), controlada por volumen a 8ml/kg, frecuencia respiratoria en base a concentraciones de ETCO₂ entre 28-30mmHg, Sevoflurano a 1 CAM, Fentanil 1mcg/kg/dosis a los 30 min de transcurrida la dosis de inducción o según las necesidades de cada paciente con variación superior al 20% en FC y/o TA respecto a los valores basales.
- Analgesia postquirúrgica: Se inicio esquema analgésico de acuerdo al grupo asignado, esto fue posterior a la inducción anestésica. Grupo 1: Paracetamol 1g IV cada 6h más Diclofenaco 75mg IV cada 12 hr. Grupo 2: Paracetamol 1g IV

cada 6h más Clonixinato de lisina 200 mg IV cada 8hr. Grupo 3 (Control): Ketorolaco 30mg IV cada 8h más Tramadol 1mg/kg cada 8h.

- Emersión anestésica por lisis metabólica.
- Cuidados postanestésicos en UCPA. A cada paciente se le dio apoyo de O₂ con mascarilla facial a 5l/min, se monitorizó tipo I y se hizo el registro de signos vitales (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, presión arterial) e intensidad de dolor mediante escala de EVA, al ingresar a UCPA, a los 20, 60, 90 y 120 minutos, egresando paciente a piso de hospitalización.
- Estancia de paciente en hospitalización. Se continuó administración de esquema analgésico asignado e iniciado en sala quirúrgica, con registro de signos vitales y dolor en escala de EVA a las 4, 8, 16 y 24 horas.
- Dosis de rescate. Se agregó Tramadol a 1mg/kg cada 8hr a todos aquellos pacientes que reportaron dolor con valor de EVA mayor a 4, independientemente del esquema analgésico administrado y continuaron dentro del grupo de estudio.
- Manejo de efectos adversos. Nauseas y/o vómito: Ondansetron 8mg IV cada 8hr. Dolor en sitio de administración: dilución del fármaco y aumento del tiempo de administración.

Se registraron los datos requeridos en la hoja de recolección de datos.

VI. 6 Límite de espacio y tiempo

Hospital General de Atizapán durante el periodo Enero de 2013 a Diciembre de 2013.

VI. 7 Diseño de análisis

Los datos requeridos se registraron en la hoja de recolección de datos diseñada para el estudio, se utilizó el paquete estadístico SPSS 17 en el cual se procesó la información. Se realizó un análisis descriptivo utilizando media y percentiles, la estadística inferencial se elaboró con pruebas de tendencia central, promedio, desviación estándar, se utilizó matriz

de correlación y Anova para el cálculo de diferencias, se consideró significativo el valor de $p \leq 0.05$.

VII IMPLICACIONES ÉTICAS

El trabajo de investigación, está de acuerdo con las normas contempladas en la ley general de salud, en materia de investigación para la salud, en la *NOM -004-SSA3-2012*, Del expediente clínico, en la *NOM-006-SSA3-2011* de la Práctica de la Anestesiología, así también, con la declaración de Helsinki adoptada en 1964 y la cual ha sido sometida a cinco revisiones y 2 clarificaciones. La declaración desarrolla los diez puntos del Código de Nurember y a ellos se les suma la Declaración de Génova, enmendada en 2008.

Durante la realización del presente estudio se mantuvo la confidencialidad del expediente clínico, en el instrumento de recolección de datos solo se asentó el número de expediente y no el nombre, asegurando respetar la identidad de los pacientes, se informó al paciente sobre el manejo del estudio y se recabó la firma de consentimiento informado (Anexo 2).

VIII ORGANIZACIÓN

Autor: M.C. Alejandra Solano Méndez

Director: Esp. En Anest. Rosa María Villegas Gómez

Asesor: Algologo Sergio Cantero González

IX. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 90 pacientes, a los cuales se les realizó colecistectomía laparoscópica, el manejo anestésico estandarizado fue con anestesia general balanceada, dichos pacientes se dividieron en 3 grupos, a los que se les administro un régimen analgésico postquirúrgico a base de: Grupo 1 (Paracetamol - Diclofenaco), Grupo 2 (Paracetamol - Clonixinato de Lisina) y Grupo 3 (Tramadol - Ketorolaco). Se dio un seguimiento de 24 horas con registro de signos vitales (Frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, tensión arterial) y EVA, con la finalidad de comparar el grupo 1 y grupo 2 con respecto a calidad analgésica, estabilidad hemodinámica, presencia de efectos adversos y requerimiento de dosis de rescate. Se analizaron las diferentes variables establecidas en el estudio, y estos fueron los resultados arrojados con el análisis estadístico:

Género: Grupo 1 (Paracetamol - Diclofenaco) con 6 masculinos (20%) y 24 femeninos (80%). Grupo 2 (Paracetamol - Clonixinato de lisina) 4 masculinos (14%) y 26 femeninos (86%). Grupo 3 (ketorolaco - Tramadol) con 4 masculinos (14%) y 26 femeninos (86%). Ver Graficas 1, 2, 3.

La variable demográfica edad, se dividió por grupo farmacológico, cuantificándose la media y desviación estándar en relación a su valor real. No se encontró diferencia significativa en los grupos estudiados. Ver tabla 1, gráfica 4.

El tiempo quirúrgico promedio en el grupo 1 fue de 54.6 min, en el grupo 2 de 53 min y en el grupo 3 de 59 min. Ver gráfica 5 y 6.

El tiempo anestésico promedio en el grupo 1 fue de 78.2 min, en el grupo 2 de 72.5 min y en el grupo 3 de 80.2 min como se muestra en la gráfica 7 y 8.

La Tasa de fentanil promedio utilizada en los grupos de estudio no arroja diferencia estadística significativa siendo en el Grupo 1 de 4.8mcg/kg/h, en el Grupo 2 4.6 mcg/kg/h y en el grupo 3 de 4.8 mcg/kg/h como se muestra en la gráfica 9 y tabla 2.

La medición del dolor mediante EVA arrojó diferencia estadística en el grupo control (3) al presentar los menores índices de dolor comparada con los otros dos grupos, esta disminución se presenta en todos los periodos de tiempo que van desde los 20 min hasta las 24 horas. En todos los rangos de tiempo postoperatorio, en el grupo 1 y 2 hay disminución en la escala de dolor, sin embargo la diferencia estadística es a favor del grupo 2 al presentar menores índices de dolor. (Ver gráfica 10 y tabla 3).

Estadísticamente no hay diferencia significativa en los valores medios en la frecuencia respiratoria de los tres grupos, sin embargo clínicamente el grupo 2 presentó mejor

estabilidad respecto al grupo 1, ambos siendo superados por el grupo 3. Ver gráfica 11 y tabla 4.

La respuesta media de frecuencia cardiaca presenta diferencia estadística en los tres grupos durante los primeros 60 minutos del postquirúrgico y en todos los periodos de tiempo en el grupo 1, no hay diferencia significativa entre el grupo 2 y control a partir de los 90 minutos como puede observarse en la gráfica 12 y tabla 5.

En el análisis comparativo de los valores medios de Tensión arterial sistólica y diastólica se encontró diferencia estadística para el grupo control en todos los periodos de tiempo, y durante los primeros 90 minutos entre los grupos 1 y 2. Ver gráficas 13, 14 y tablas 6, 7.

El análisis estadístico para el uso de dosis de rescate demuestra que hay diferencia estadística para el grupo 1, con uso de dosis de rescate en el 43% de los casos, en el grupo 2 de 33% y 13% para el grupo 3 como se observa en la gráfica 15.

La presencia de efectos adversos fue del 23% en el grupo 1, 26% en el grupo 2 y 27% para el grupo 3, el efecto adverso que predominó en el grupo 1 fue náusea con 13%, en el grupo 2 el 17% de los pacientes presentaron dolor en el sitio de la administración y en el grupo 3, el 20% de los pacientes presentó náuseas. (Ver gráficas 16, 17 y 18).

X. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Paul F. White y Cols, sugiere que el tratamiento del dolor postoperatorio debe ser multimodal y ahorrador de opioides para acelerar la recuperación y evitar sus efectos secundarios, sin embargo, el riesgo-beneficio para las combinaciones de fármacos analgésicos depende en gran medida del tipo de cirugía. Por lo tanto, en la práctica clínica se necesita considerar el tipo de procedimiento para optimizar el manejo multimodal del dolor (10, 29).

Cliff K. S. Ong y cols. Realizó un trabajo de revisión en el cual se analizó la eficacia analgésica en el control de dolor agudo postoperatorio usando la combinación de paracetamol con AINE, el cual incluyó 21 estudios en humanos, en el que participaron 1909 pacientes, los estudios se clasificaron en 2 grupos, aquellos que comparaban la combinación de paracetamol con AINE y aquellos que comparaban AINE y paracetamol solos. Los AINE usados fueron Ibuprofeno, Diclofenaco, Ketoprofeno, Ketorolaco, Aspirina, Tenoxicam, Rofecoxib. Y las cirugías en las que se realizaron dichas comparaciones fueron cirugía dental, ortopédica, ginecológica e inguinal. La revisión sugiere que la combinación de paracetamol con un AINE confiere eficacia analgésica adicional respecto a si se usa cualquiera de los fármacos solo. La combinación de Paracetamol más AINE es más efectiva que el uso de Paracetamol o AINE solos en el 85% y 64% de los estudios que así lo demuestran respectivamente (28).

Otro estudio de Thue Bisgard recomienda específicamente como manejo analgésico después de colecistectomía laparoscópica, el uso de paracetamol en combinación con AINE/Inhibidores COX-2, aunque la dosis optima y el momento de administración se desconocen, con un nivel de evidencia I(B) (14).

En este estudio, la eficacia analgésica, en colecistectomía laparoscópica, usando combinación de Paracetamol más Diclofenaco fue del 57%, y al usar la combinación de Paracetamol más Clonixinato de Lisina fue del 67%, resultando más eficaz esta última combinación. Estos resultados quedan por debajo de lo esperado de acuerdo a lo que reporta la literatura (Cliff K. S. Ong y cols), sin embargo cabe considerar el tipo de cirugía cuyas características difiere a las reportadas en los estudios así también el tipo de medicamentos utilizados.

Se estimó el uso de dosis de rescate, encontrando que el grupo de Paracetamol más Diclofenaco requirió mayor dosis de rescate (43%), respecto al grupo de Paracetamol más Clonixinato de lisina (33%). Esta última combinación es similar a lo reportado en el estudio de Cliff K. S. Ong y cols cuya analgesia suplementaria requerida fue del 35% al combinar paracetamol más AINE y 38.8% al usar Paracetamol o AINE solos (28).

Marret E. Kurdi en un meta-análisis demuestra clínicamente que existe reducción significativa (20%-40%) en la aparición de náusea postoperatoria, vómito y sedación con el uso de analgésicos no opioides, en nuestro estudio se determinó que no hay diferencia significativa en cuanto a la presencia de efectos adversos con el uso de analgésicos opioides (27%) y no opioides (Grupo 1 23% y grupo 2 26%) (10).

El estudio realizado permite conocer, que el uso de Paracetamol - Clonixinato de Lisina en el manejo de dolor postoperatorio de colecistectomía laparoscópica, resulta más eficiente, debido a que es eficaz, reporta menores valores de EVA y con menos requerimiento de dosis de rescate al compararlo con Paracetamol más Diclofenaco. La estabilidad hemodinámica es similar en ambos grupos. La combinación de Paracetamol más Diclofenaco presenta menor porcentaje de efectos adversos.

XI. CONCLUSIONES

La combinación de Paracetamol - Clonixinato de lisina, resultó más eficaz en el manejo de dolor postoperatorio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, al compararlo con la combinación de Paracetamol – Diclofenaco.

La calidad analgésica evaluada con los valores medios de EVA, arroja que el grupo 2 (Paracetamol - Clonixinato de lisina) tiene los menores índices de dolor al compararse con el grupo 1 (Paracetamol - Diclofenaco).

Al comparar la eficacia analgésica de los grupos 1 y 2 con el grupo control (Katorolaco - Tramadol), encontramos como era de esperarse que éste último presentó menores valores de EVA, menos requerimiento de dosis de rescate, aunque mayor porcentaje de efectos adversos haciéndolo más eficiente, seguido del grupo 2 y 1.

La estabilidad hemodinámica es similar en ambos grupos al igual que en el grupo control, al no existir correlación entre los signos vitales y la escala de dolor EVA.

En cuanto a la presencia de efectos adversos hay diferencia estadística a favor del grupo 1 con respecto al grupo 2 y grupo control, siendo el que tuvo el menor porcentaje de estos.

La dosis de rescate requerida fue menor para el grupo 3 con 13%, seguida del grupo 2 y 1, con requerimiento del 33% y 43% respectivamente.

XII. RECOMENDACIONES

Surge la necesidad de fomentar la investigación en cuanto al manejo de dolor seleccionando fármacos adecuados según sea la naturaleza de dolor.

Actuar conforme a las recomendaciones y evidencia clínica existente en cuanto al manejo de dolor, sin pasar por alto la evaluación individual de cada paciente.

Dar seguimiento al estudio con poblaciones más grandes.

Es necesaria la colaboración entre los departamentos de anestesiología, cirugía y enfermería para lograr todos los beneficios de un régimen analgésico para el manejo de dolor postoperatorio.

XIII.BIBLIOGRAFÍA

1. D. Le Bars, J.C. Willer. Fisiología del dolor. Enciclopedia Médico-Quirúrgica. E-36-020-A-10. 2005.
2. De Lille Fuentes Ramón, Higgins Guerra Luis Fernando. El dolor: sexto sentido. Bases que lo fundamentan. Clínicas Mexicanas de Anestesiología. Vol. 14. Mayo-agosto de 2011.
3. Todd W. Vanderah. Fisiopatología del dolor. MedClin N Am 91 (2007) 1 – 12.
4. Jaime Bayona Prieto y Cols. Neuroplasticidad, Neuromodulación y Neuror rehabilitación: Tres conceptos distintos y un solo fin verdadero. Salud Uninorte. Barranquilla (Col.) 2011; 27 (1): 95-107.
5. Martínez E. H. y Cols. Analgesia posoperatoria en cirugía abdominal. Clínicas Mexicanas de Anestesiología. Vol. 13. Enero-abril 2011.
6. Serrano-Atero Et. Al. Valoración del dolor. Rev. Soc. Esp. del Dolor, Vol. 9, N.º 2, Marzo 2002.
7. BreivikEk, et. al. A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. Clin J Pain 2000; 16:22-28
8. Guevara-López, y cols. Parámetros de práctica para el manejo de dolor agudo perioperatorio. Ciruj 2005; 73:223-32
9. DeLoach LJ, Et. Al. The Visual Analog Scale in the immediate postoperative period: Intrasubject variability and correlation with a numeric scale. Anesth Analg 1998; 86: 102-106
10. Betancourt Sandoval José Alonso, y Cols. Evidencias en dolor perioperatorio. Clínicas Mexicanas de Anestesiología. Vol. 14. Mayo-agosto de 2011.
11. Paul F. White, Et. Al. Improving Postoperative Pain Management. Anesthesiology 2010; 112:220-5
12. Girish P. Joshi, y Cols. Técnicas de analgesia multimodal y de rehabilitación postoperatoria. Clínicas Anestesiológicas de Norteamérica. 23 (2005) 185-202.
13. Mugabure Bujedo B. Et. Al. Estrategias para el abordaje multimodal del dolor y de la recuperación postoperatoria. Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. Vol. 54, Núm. 1, 2007
14. Franchi A, Di Girolamo G, Farina M, de los Santos AR, Martí ML, Gimeno MA. Differential action of non-steroidal antiinflammatory drugs on human gallbladder cyclooxygenase and lipoxygenase. Medicina (B Aires). 2000; 60 (5 Pt 1):580-6.
15. ThueBisgaard, MD. Analgesia treatment after Laparoscopic Cholecystectomy A Critical Assessment of the Evidence. Anesthesiology 2006; 104:835-46
16. V. Ortiz-Pereda ET AL – Antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol en el tratamiento del dolor. GacMed Bilbao. 2007; 104: 148-155
17. Ong et al. An Evidence-Based Update on Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. CM&R 2007: 1 19-34

18. Moyao Garcia Diana y Cols. Analgesia postoperatoria en cirugía pediátrica RevMexPediatr2010; 77(Supl. 1); S21-S26
19. J. Gan Tong Et. Al. A Novel Injectable Formulation of Diclofenac Compared with Intravenous Ketorolac or Placebo for Acute Moderate-to-Severe Pain After Abdominal or Pelvic Surgery: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Multiple-Dose Study. Anesthesia-Analgesia. November 2012 • Volume 115 • Number 5
20. Miranda F. Hugo. Et. Alt. An Isobolographic Analysis of the Adrenergic Modulation of Diclofenac Antinociception. Anesth Analg 2001;93:430-5
21. Katzung G. Bertram. Farmacología básica y clínica. 9ª ed. 2005. 575-598.
22. Franchi AM, Di Girolamo G, de los Santos AR, Martí ML, Gimeno MA. Effects of lysine clonixinate on cyclooxygenase I and II in rat lung and stomach preparations. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 1998 Jun;58(6):421-4.
23. Franchi A, Di Girolamo G, de los Santos AR, Marti ML, Gimeno MA. Effect of lysine clonixinate and indomethacin on lipoxigenase and cyclooxygenase activity in colon isolated from cancer patients. Medicina (B Aires). 1998; 58 (3):291-4.
24. Brian JE Jr, Moore SA, Faraci FM. Expression and vascular effects of cyclooxygenase-2 in brain. Stroke. 1998 Dec; 29 (12):2600-6.
25. Russmann S, Dilger K, Trenk D, Nagyivanyi P, Jähnchen E. Effect of lysine clonixinate on the pharmacokinetics and anticoagulant activity of phenprocoumon. Arzneimittelforschung. 2001 Nov;51(11):891-5.
26. González-Martin G, Cattán C, Zuñiga S. Pharmacokinetics of lysine clonixinate in children in postoperative care. Int J Clin Pharmacol Ther . 1996 Sep;34(9):396-9.
27. Duggan S. T.; Scott L. J. Intravenous Paracetamol (Acetaminophen) Drugs 2009: 69(1): 101-103
28. Bertolini A, et al, Paracetamol: new vistas of an old drug. CNS Drug Rev. 2006 Fall-Winter;12(3-4):250-75.
29. Viscusi R. Eugene Et. Al. IV Acetaminophen Improves Pain Management and Reduces Opioid Requirements in Surgical Patients. Cadence Pharmaceuticals. April 2012.
30. Cliff K. S. Ong Et. Al. Combining Paracetamol (Acetaminophen) With Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: A Qualitative Systematic Review of Analgesic Efficacy for Acute Postoperative Pain. Anesthesia – analgesia. 2010, Vol 110, Number 4.
31. Aréchiga- Ornelas G y cols. Abordaje multimodal para el manejo del dolor agudo. Revista Mexicana de Anestesiología. Vol 33. Supl. 2010.

XIV.ANEXOS

Ficha de identificación:

Expediente: _____

1. Género: () Hombre
() Mujer

2. Edad: _____ años

Variables analizadas

3. Estado físico ASA:

() I () II

Analgesia postquirúrgica:

Fármaco	Dosis inicial/h	Dosis subsecuentes			
		Dosis/h	Dosis/h	Dosis/h	Dosis/h
4. Paracetamol					
5. Diclofenaco					
6. Clonixinato de lisina					
7. Ketorolaco					
8. Tramadol					

9. Opiode transanestésico:

Opiode	Dosis total	Tasa $\mu\text{g/kg/h}$
Fentanil		

10. Tiempo quirúrgico: _____

11. Tiempo anestésico: _____

Postoperatorio:

	Salir Qx	I UCPA	20 min	60 min	90 min	120 min	4 h	8 h	16 h	24 h
12. EVA										
13. TA										
14. FC										
15. FR										

16. Presencia de efecto adverso:

Rash ()

Náusea ()

Somnolencia ()

Mareo ()

Cefalea ()

Vómito ()

Dolor epigástrico ()

Flebitis ()

Otro: _____

Manejo establecido ante efecto adverso: _____

M. C. ALEJANDRA SOLANO MÉNDEZ

XIV.2 ANEXO 2 TABLAS DE RESULTADOS

Tabla 1. Análisis comparativo de valores medios de edad en años. Hospital General Atizapán. Ene - Dic 2013.

Variable	Grupo 1 (Paracetamol + Diclofenaco)		Grupo 2 (Paracetamol + Clonixinato de lisina)		Grupo 3 (Ketorolaco +Tramadol)		Total
	M	DE	M	DE	M	DE	M DE
Edad (años)	37	±10	40	±11	34	±12	37 ±11

M: media; DE: Desviación Estándar. Prueba estadística: Anova valor de $p < 0.05$.

Fuente: Hojas de recolección de datos.

Tabla 2. Análisis comparativo de valores medios de la Tasa de Fentanilo. Hospital General Atizapán. Ene - Dic 2013

Variable	Grupo 1 (Paracetamol + Diclofenaco)		Grupo 2 (Paracetamol + Clonixinato de lisina)		Grupo 3 (Ketorolaco +Tramadol)		Total	
	M	DE	M	DE	M	DE	M	DE
Tasa de Fentanil	4.85 ±1.22		4.64 ±0.95		4.83 ±1.09		4.78 ±1.08	

M: media; DE: Desviación Estándar. Prueba estadística: Anova valor de $p < 0.05$

Fuente: Hojas de recolección de datos

Tabla 3. Comparación Intergrupar de dolor mediante EVA. Hospital General Atizapán. Ene - Dic 2013

Tiempo	Salir Qx	I UCPA	20 min	60 min	90 min	120 min	4h	8h	16 h	24h
	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE
Grupo 1	0 ±0	0 ±0	3 ±1.7	3 ±1.5	2 ±1.2	2 ±.9	2 ±.7	1 ±.7	1 ±.6	1 ±.5
Grupo 2	0 ±0	0 ±0	3 ±1.9	3 ±1.5	2 ±.4	2 ±.5	1 ±.6	1 ±.4	1 ±.3	1 ±.4
Grupo 3	0 ±0	0 ±0	1 ±1.5	2 ±1.0	2 ±.6	2 ±.5	1 ±.7	1 ±.4	.9 ±.4	.7 ±.5

M: media; DE: Desviación Estándar. Prueba estadística: Anova valor de p < 0.05
Fuente: Hojas de recolección de datos

Tabla 4. Comparación Intergrupar de FR. Hospital General Atizapán. Ene - Dic 2013

Tiempo	Salir Qx	I UCPA	20 min	60 min	90 min	120 min	4h	8h	16 h	24h
	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE
Grupo 1	17±1	17±1	18±1	19±1	19±1	19±1	18±1	18±1	18±1	18±1
Grupo 2	17±1	17±1	18±1	19±1	18±1	18±1	18±.9	18±1	18±1	18±1
Grupo 3	16±1	17±1	18±1	18±1	18±.7	18±.9	18±.9	21±2	18±.8	18±.7

Valor de P <0.05
M: media; DE: Desviación Estándar. Prueba estadística: Anova valor de p < 0.05
Fuente: Hojas de recolección de datos

Tabla 5. Comparación Intergrupar de FC. Hospital General Atizapán. Ene - Dic 2013

Tiempo	Salir Qx	I UCPA	20 min	60 min	90 min	120 min	4h	8h	16 h	24h
	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE
Grupo 1	77 ±13	77 ±11	75 ±8	75 ±8	74 ±7	71 ±13	72 ±6	72 ±6	72 ±6	72 ±5
Grupo 2	79 ±10	78 ±11	76 ±10	75 ±11	71 ±8	71 ±7	70 ±7	71 ±7	70 ±7	70 ±6
Grupo 3	73 ±9	73 ±9	73 ±8	72 ±6	71 ±5	71 ±5	70 ±5	70 ±5	70 ±5	70 ±5

Valor de P <0.05

M: media; DE: Desviación Estándar. Prueba estadística: Anova valor de p < 0.05

Fuente: Hojas de recolección de datos

Tabla 6. Comparación Intergrupar de TAS. Hospital General Atizapán. Ene - Dic 2013

Tiempo	Salir Qx	I UCPA	20 min	60 min	90 min	120 min	4h	8h	16 h	24h
	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE
Grupo 1	118±12	118±11	122±10	122±10	121±9	119±9	119±8	118±8	118±8	118±8
Grupo 2	122±11	122±11	157±19	122±8	119±7	119±7	119±7	119±8	119±8	119±8
Grupo 3	117±12	118±11	118±9	188±8	117±9	117±9	116±9	119±8	116±9	116±9

Valor de P <0.05

M: media; DE: Desviación Estándar. Prueba estadística: Anova valor de p < 0.05

Fuente: Hojas de recolección de datos

Tabla 7. Comparación Intergrupar de TAD. Hospital General Atizapán. Ene - Dic 2013

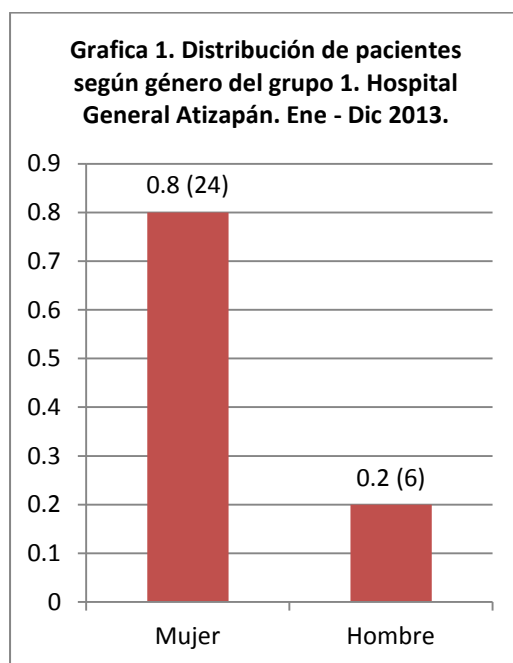
Tiempo	Salir Qx	I UCPA	20 min	60 min	90 min	120 min	4h	8h	16 h	24h
	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE	M DE
Grupo 1	71±11	70±9	74±8	73±7	73±8	71±8	71±7	70±8	71±7	71±7
Grupo 2	72±9	73±9	73±7	72±6	71±6	70±5	69±6	69±6	70±6	70±7
Grupo 3	71±9	70±9	70±8	68±7	68±7	68±7	68±6	68±7	67±7	68±7

Valor de P <0.05

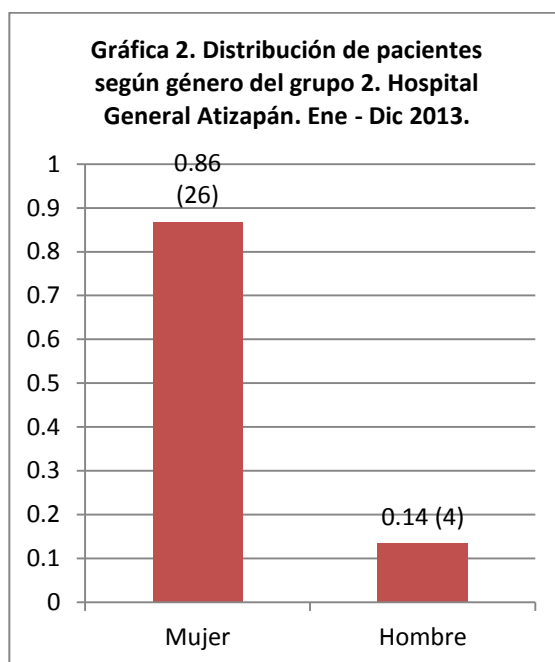
M: media; DE: Desviación Estándar. Prueba estadística: Anova valor de $p < 0.05$

Fuente: Hojas de recolección de datos

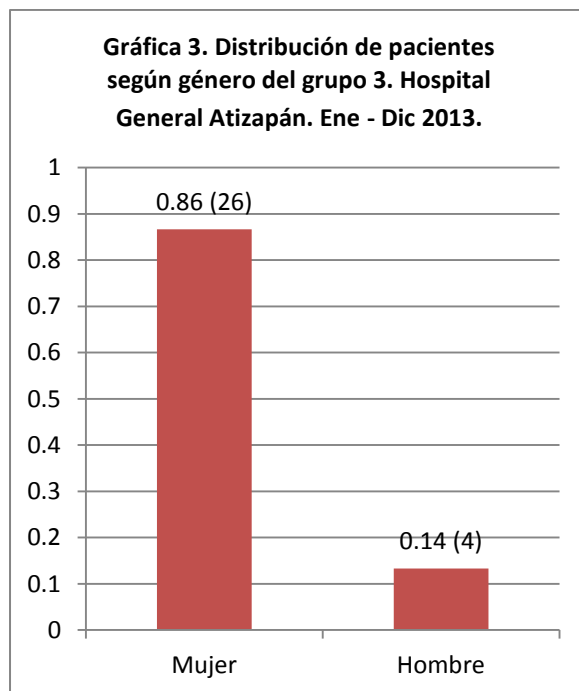
XIV. 3 ANEXO 3 GRÁFICAS DE RESULTADOS



Fuente: Hojas de recolección de datos

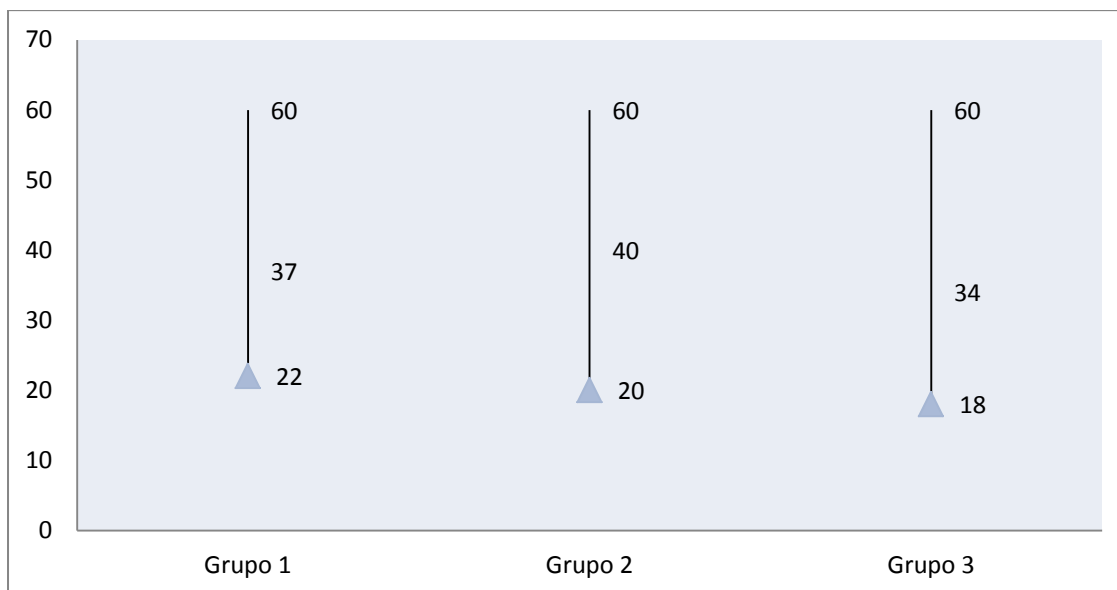


Fuente: Hojas de recolección de datos

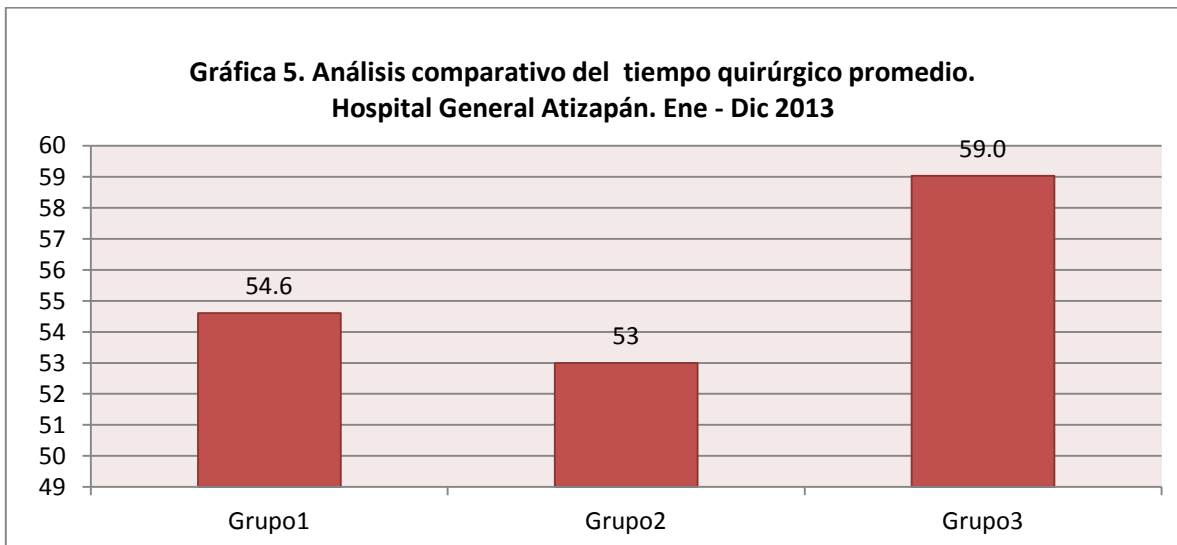


Fuente: Hojas de recolección de datos

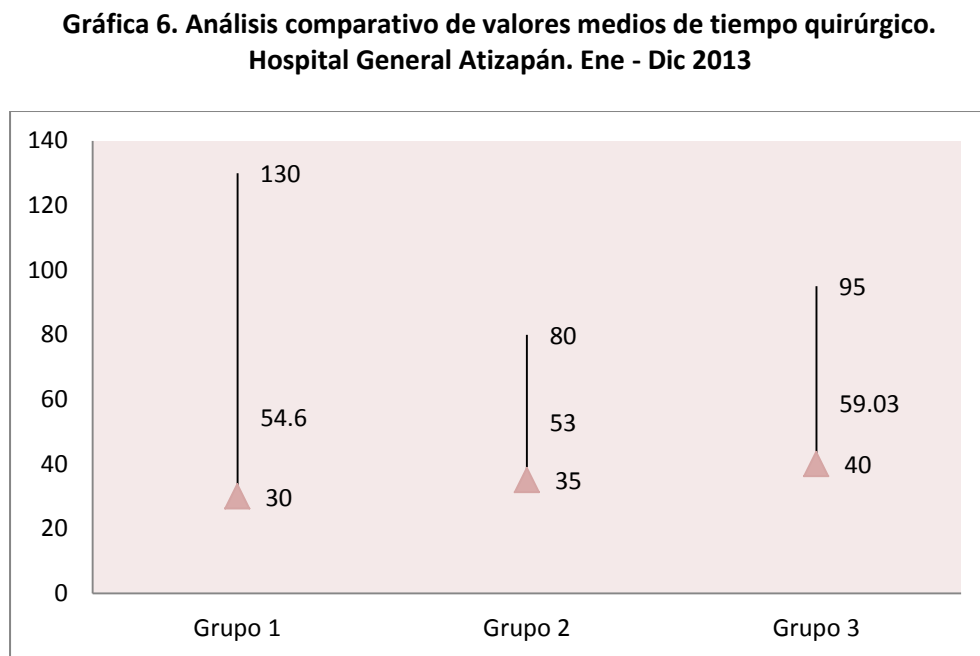
Grafica 4. Análisis comparativo de valores medios de edad en años. Hospital General Atizapán. Ene – Dic 2013.



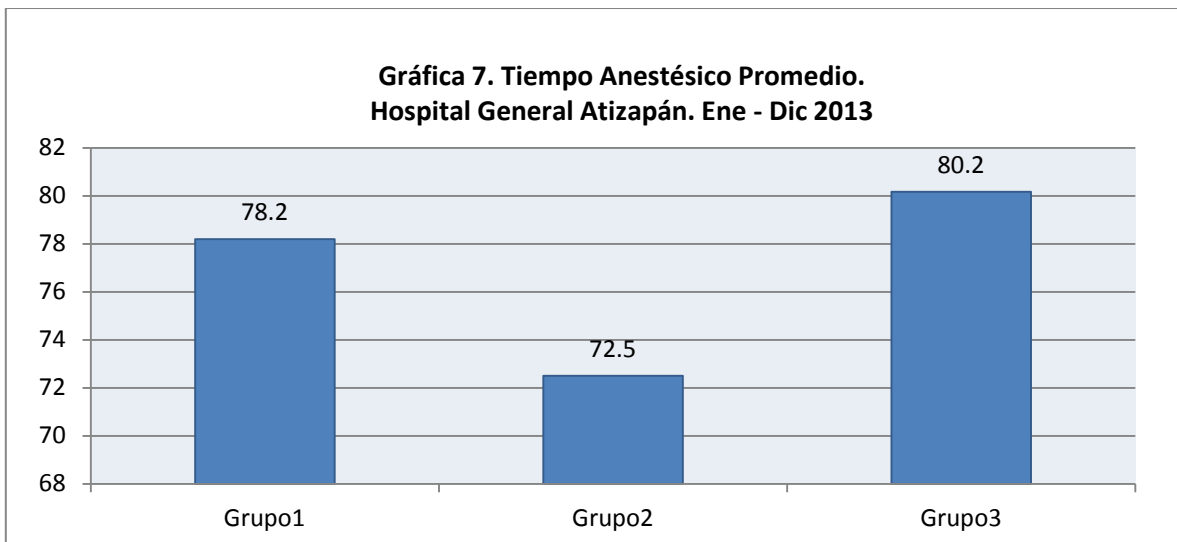
Fuente: Hojas de recolección de datos



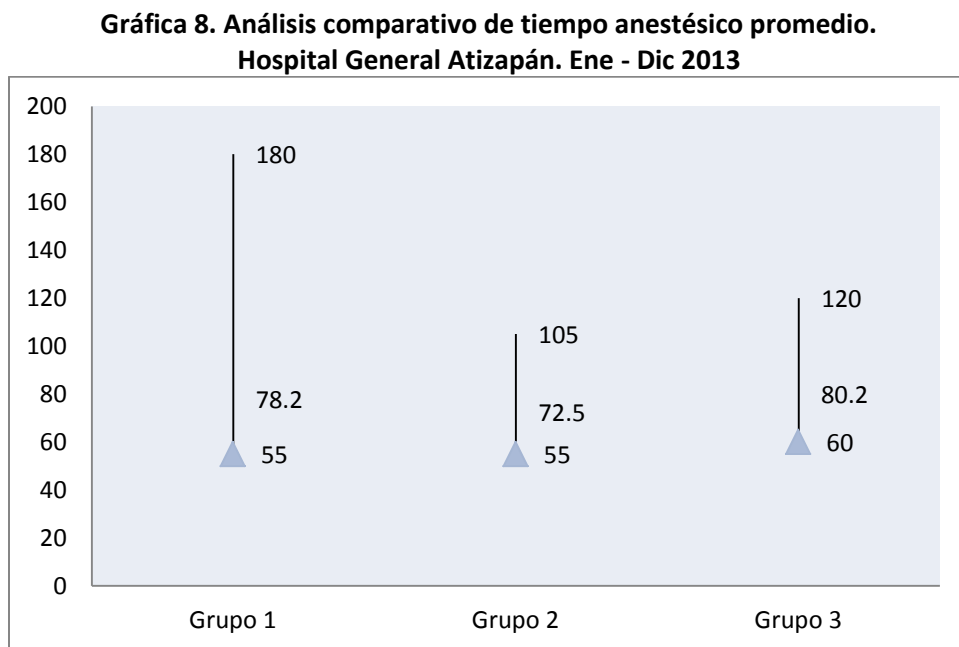
Fuente: Hojas de recolección de datos



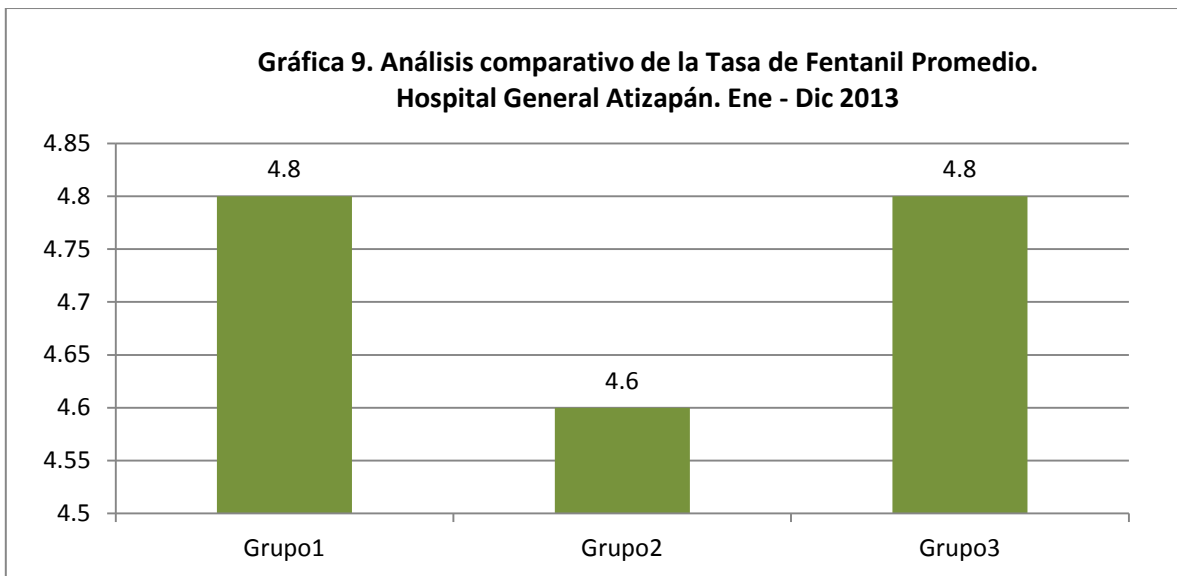
Fuente: Hojas de recolección de datos



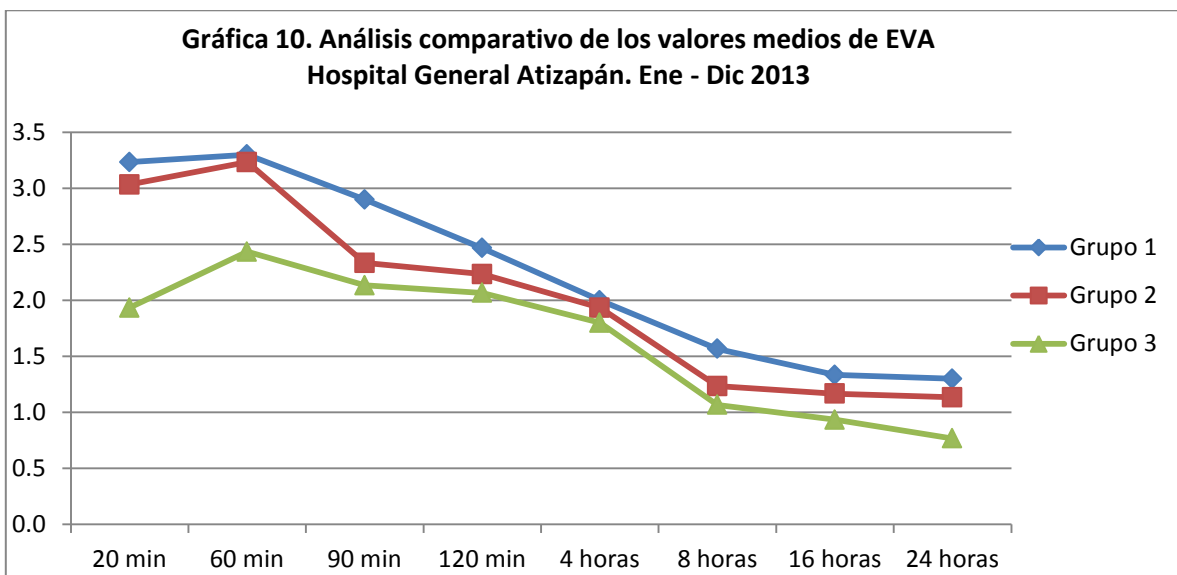
Fuente: Hojas de recolección de datos



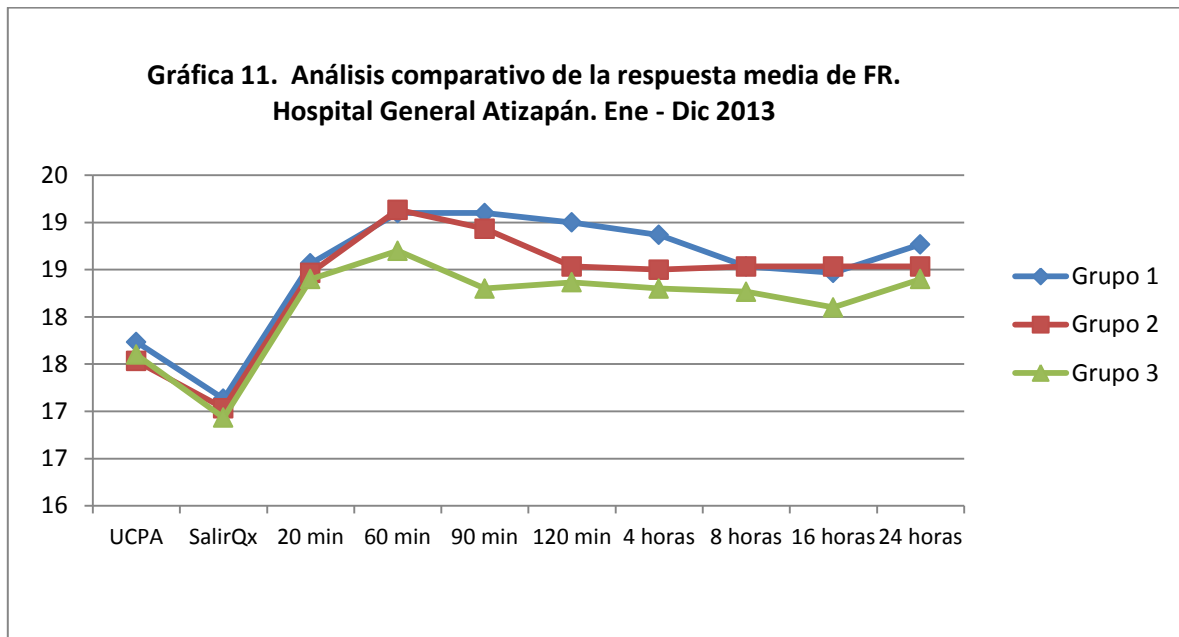
Fuente: Hojas de recolección de datos



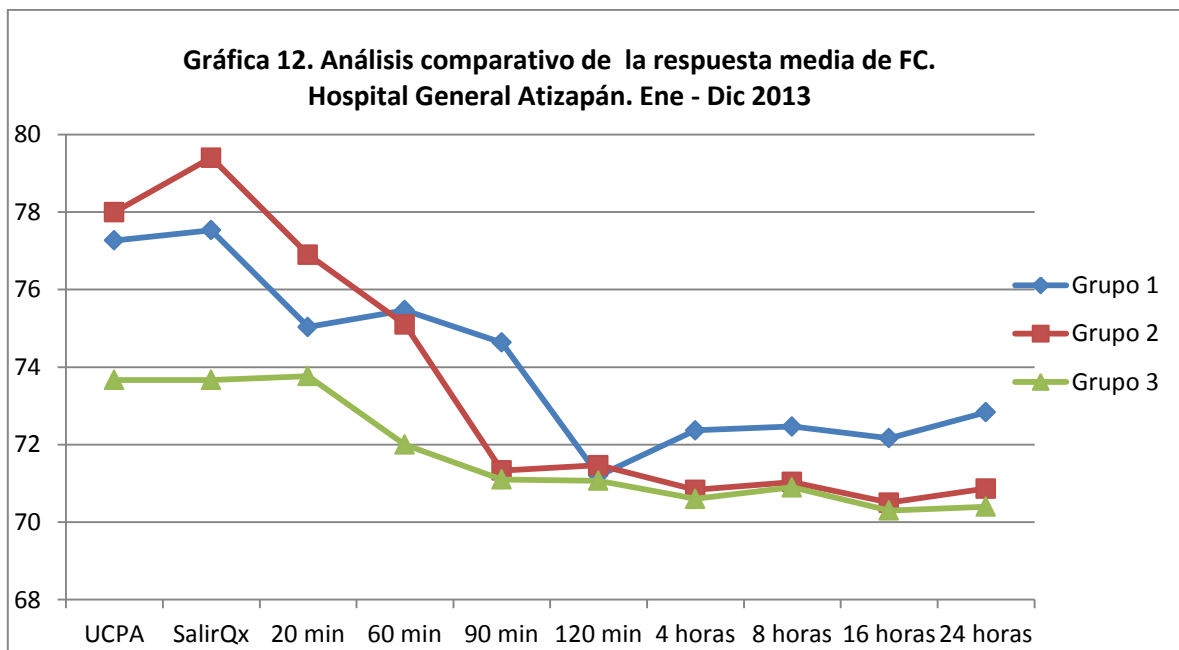
Fuente: Hojas de recolección de datos



Fuente: Hojas de recolección de datos

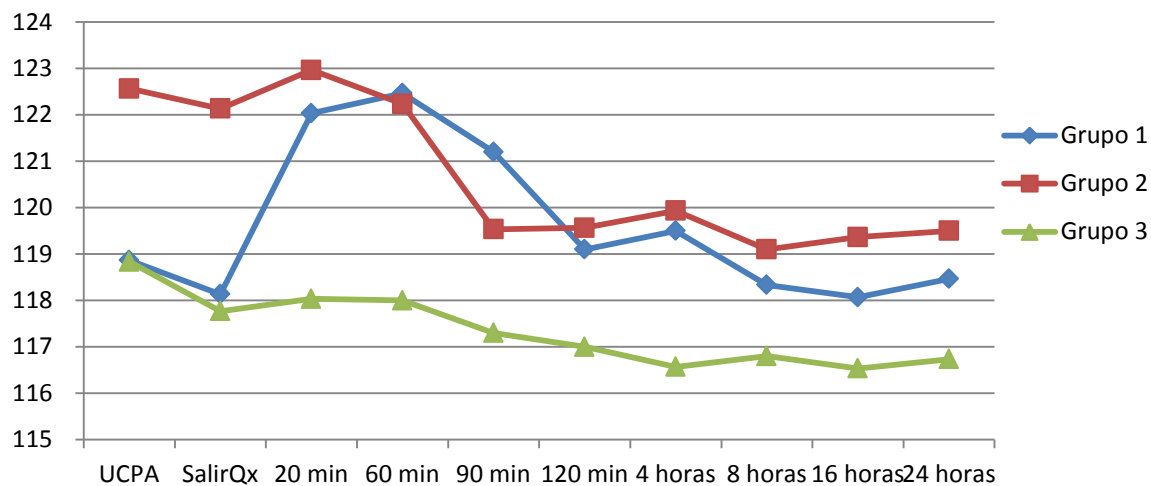


Fuente: Hojas de recolección de datos



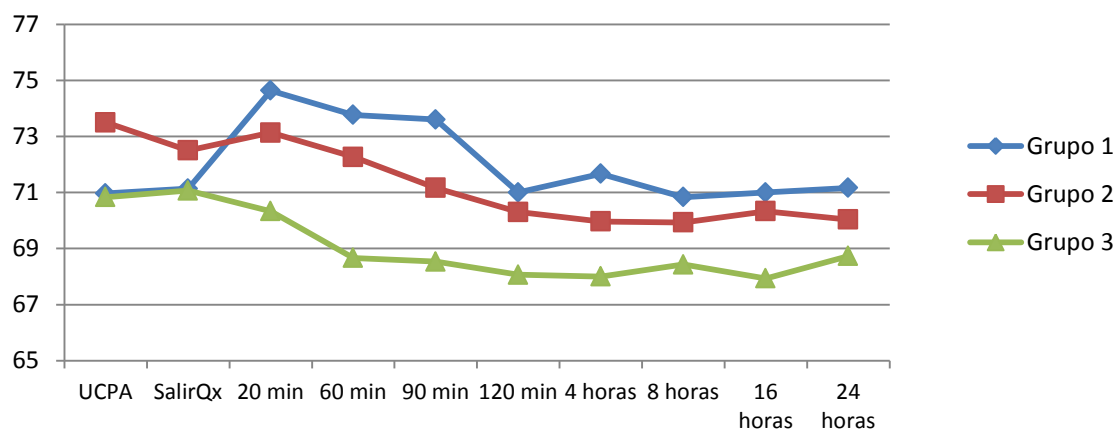
Fuente: Hojas de recolección de datos

**Gráfica 13. Análisis comparativo de los valores medios de TA sistólica.
Hospital General Atizapán. Ene - Dic 2013**



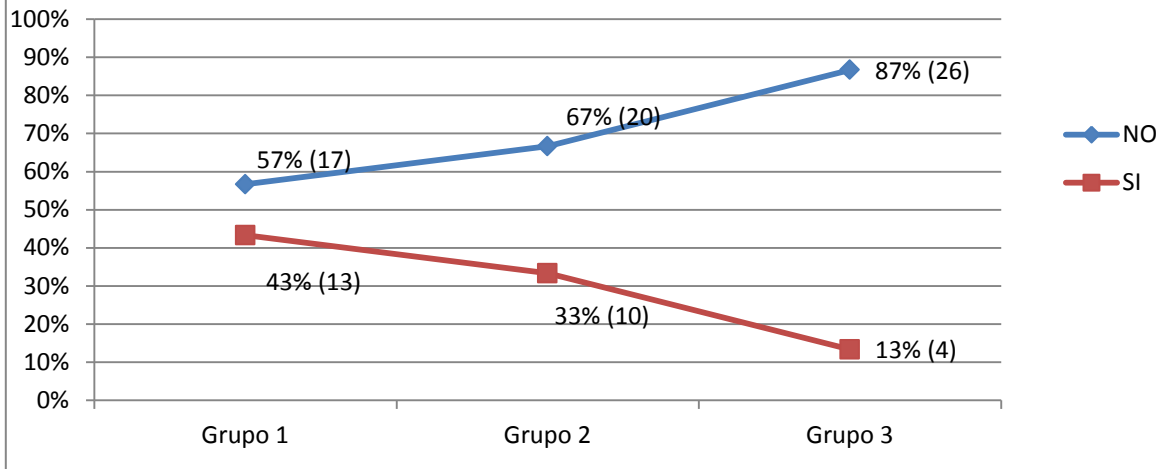
Fuente: Hojas de recolección de datos

**Gráfica 14. Análisis comparativo de los valores medios de TA diastólica.
Hospital General Atizapán. Ene - Dic 2013**



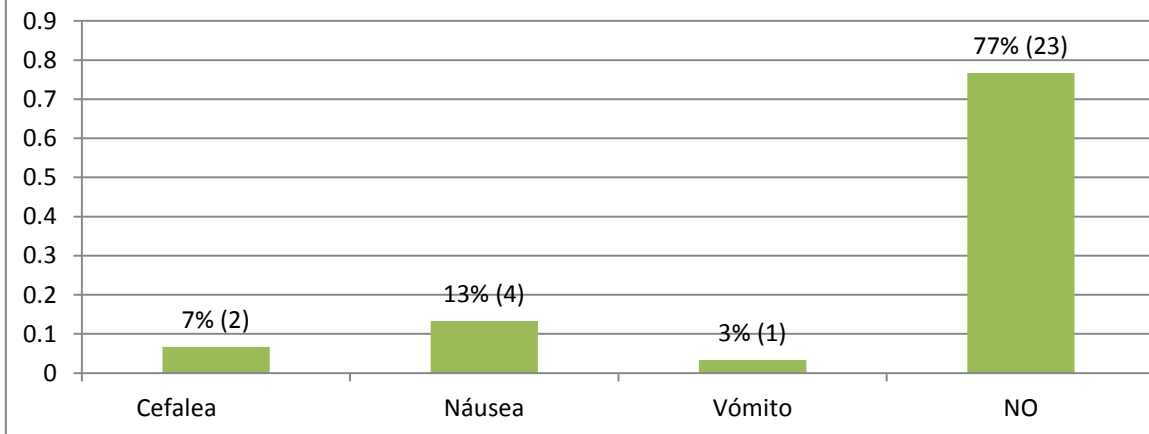
Fuente: Hojas de recolección de datos

Gráfica 15. Análisis comparativo de la Dosis de Rescate. Hospital General Atizapán. Ene - Dic 2013

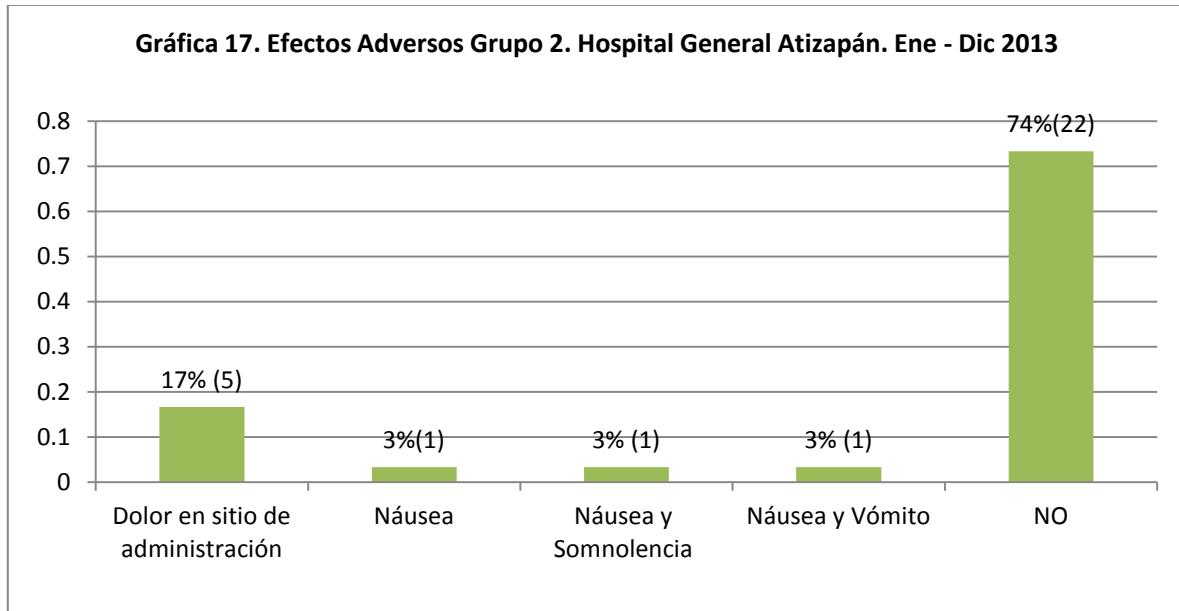


Fuente: Hojas de recolección de datos

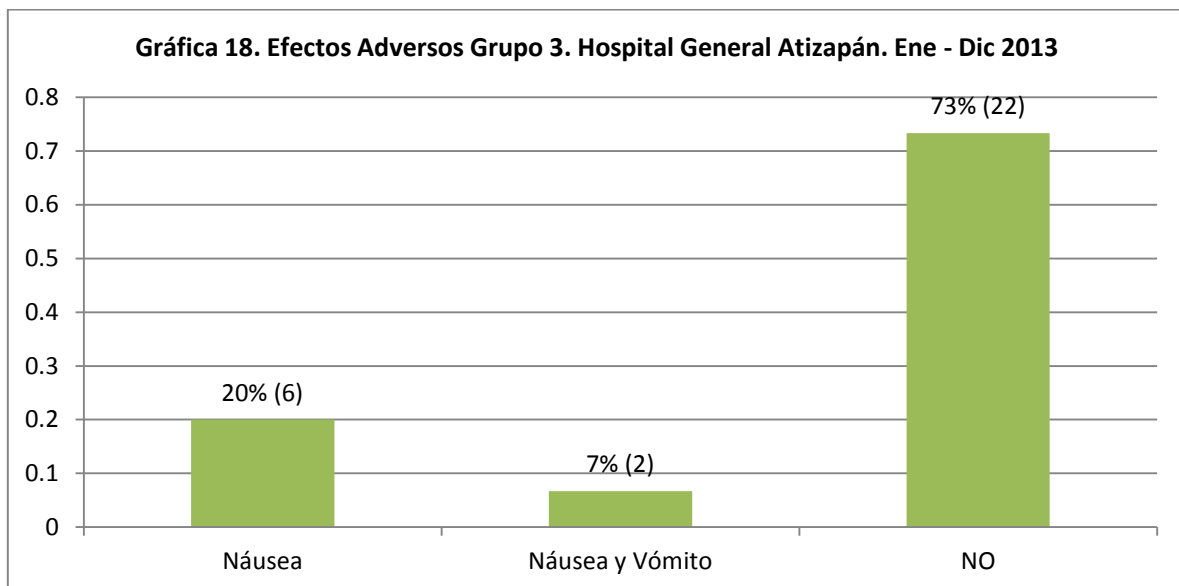
Gráfica 16. Efectos Adversos Grupo 1. Hospital General Atizapán. Ene - Dic 2013



Fuente: Hojas de recolección de datos



Fuente: Hojas de recolección de datos



Fuente: Hojas de recolección de datos

XIV. 4 ANEXO 4

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Estado de México a _____

Por medio de la presente acepto participar de forma voluntaria y sin restricciones en el proyecto de investigación titulado “EFICACIA ANALGÉSICA EN COLECISTECTOMIA LAPAROSCOPICA USANDO COMBINACION DE PARACETAMOL MAS DICLOFENACO VS PARACETAMOL MAS CLONIXINATO DE LISINA EN EL HOSPITAL GENERAL DE ATIZAPAN DURANTE EL PERIDODO ENERO A DICIEMBRE DEL 2013”

Se me ha explicado que mi participación consistirá en ser parte de un trabajo de investigación que pretende evaluar la eficacia analgésica postoperatoria, el estado hemodinámico, así como la presencia de efectos adversos, usando la combinación de paracetamol más AINE, en colecistectomía laparoscópica, este estudio fue previamente avalado por el comité de ética del Hospital General de Atizapán, y se determinó que mi integridad física no se encuentra comprometida más allá de los riesgos quirúrgicos y anestésicos necesarios para el tratamiento de mi padecimiento.

Declaro que he sido informado sobre riesgos, molestias, complicaciones y beneficios de mi participación, por lo que doy mi consentimiento para que me sea realizado el procedimiento anestésico requerido para mi participación en el estudio.

El investigador principal se ha comprometido a darme la información oportuna y a aclararme cualquier duda sobre los riesgos o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

Se me informó que conservo el derecho de retirarme del estudio en cuanto lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en dicha institución.

Por lo declarado anteriormente, firmo de conformidad.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del médico

Investigador: M. C. Alejandra Solano Méndez